

SCHUTZIMPFUNGEN

SCHUTZIMPFUNGEN

HERAUSGEGEBEN VON

PROF DR MED HEINZ SPIESS

GÖTTINGEN

Unter Mitarbeit von

Prof Dr F Hansen Düsseldorf

Reg Med Direktor Dr A Petzelt Hannover Prof Dr W Schaefer Nürnberg

Dr R Schindler Hamburg Prof Dr H Spiess Göttingen

Doz Dr O Vivell Freiburg/Brsg Priv Doz Dr H Wiesener Berlin

Ob Med Rat Dr habil R Wohlrab Hannover

MIT 51 ZUM TEIL MEHRFARBIGEN ABBILDUNGEN

Unveröffentlichtes Rezensionsexemplar
Review copy - not for sale



GEORG THIEME VERLAG STUTTGART

HERRN PROFESSOR
DR MED DR MED H C HANS KLEINSCHMIDT
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Vorwort

Der Siegeszug der Chemotherapie hat die Bedeutung der Impfprophylaxe wenig verringert. Trotzdem läßt die Impfberedtschaft hierzulande — im Vergleich zu der in skandinavischen Ländern zum Beispiel — manchen Wunsch offen. Die Zurückhaltung ist mitbegründet in der mangelhaften Aufklärung der Bevölkerung über den Wert der Impfungen. Aber auch dem Arzt wird es schwer, sich aus dem Für und Wider in Einzelveröffentlichungen ein eigenes Urteil zu bilden, das für die Beratung vorauszusetzen ist. Die immer wiederkehrenden Fragen aus dem Kreise praktischer Ärzte ließen bereits vor einigen Jahren den Plan zu vorliegendem Buch entstehen. Auch heute noch ist eine große Anzahl von Fragen, besonders die Impfstoffherstellung und Standardisierung betreffend, in Fluß. Trotzdem scheint uns die Zeit jetzt reif zu kritischer Darstellung der gebräuchlichen Impfungen, die meistens bereits überzeugend beurteilt sind, allerdings durch unerwünschte Komplikationen auch Anlaß zu Einwänden geben. Damit die Beurteilung fachkundig geschehe, sind die Einzelimpfungen von Sachkennern selbstverantwortlich bearbeitet worden. Es war dabei unser Bestreben, die Grundlagen, Durchführung und Wirkung, besonders aber auch die Nebenwirkungen und Komplikationen von Impfmaßnahmen beim Menschen kritisch zu betrachten und daraus Indikation und Gegenindikation objektiv abzugrenzen. Dazu reicht eine kompendienhafte Darstellung nicht aus; eine jedem Impfkapitel angeschlossene Zusammenfassung soll eine schnelle Orientierung ermöglichen. Wir haben uns bemüht, durch Literaturhinweise mit raumsparenden Zahlen das Nachschlagen im Detail zu erleichtern. Lehrbuchmäßig nicht Erforderliches wurde in Kleindruck gesetzt.

Für die Unterstützung unserer Bemühungen und seinen Rat gebührt meinem verehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. Kleinschmidt besonderer Dank. Herzliche danke ich auch Herrn Prof. Dr. G. Joppich, Direktor der Universitäts-Kinderklinik Göttingen, für die Forderung des Buches.

Der Hoffnung, daß unsere Arbeit zur Aufklärung von Wert und Nebenwirkungen, Indikation und Einwänden beitragen möge, schließe ich den Wunsch an, daß die Länder und Versicherungsträger zunehmend für die prophylaktische Medizin, also auch für die Impfprophylaxe, sich einzusetzen bereit sind.

Göttingen im November 1957

H. Spiess

INHALT

Schutzimpfung und Immunität

von H. Spiess

Historischer Überblick	1
Begriff und Prinzip der Schutzimpfung	2
Immunität	4
Natürliche Resistenz	4
Erworbene Immunität	6
Die aktive Immunisierung (S. 6) — Die passive Immunisierung (S. 11)	
Die Impfprophylaxe im Rahmen der Bekämpfung von Infektionskrankheiten	12
Schlussum	14

Die Diphtherieschutzimpfung

von H. Wiesener

Geschichtliche Entwicklung	16
Die aktive Immunisierung gegen Diphtherie	
Experimentelle Grundlagen	17
Impfstoffe	19
Immunitätsprüfung	22
Durchführung der Impfung	23
Die Impftechnik (S. 24)	
Lokal- und Allgemeinreaktion, Komplikationen	25
Ergebnisse	26
Indikation und Gegenindikation	29
Die passive Immunisierung gegen Diphtherie	32
Serumüberempfindlichkeit	33
Maßnahmen zur Verhütung der Serumüberempfindlichkeitsreaktion (S. 34)	
Zusammenfassung	36
Schlussum	37

Die Tetanusschutzimpfung

von F. Hansen

Geschichtliche Entwicklung	41
Der Keim und sein Gift	42
Natürliche Tetanusimmunität	43
Experimentelle Grundlagen	43
Der Impfstoff	44
Durchführung der Impfung	45
Lokal- und Allgemeinreaktionen	48
Ergebnisse	49
Indikation	53
Kontraindikationen	57
Passive Immunisierung	57
Maßnahmen bei der Versorgung von Verletzten	
Vollimmunisierte	59
Nichtimmunisierte	60
Zusammenfassung	62
Schlussum	63

AUTORENVERZEICHNIS

Prof Dr med habil F HANSEN Oberarzt der Kinderklinik der Med Akademie Dusseldorf

Regierungsmedizinaldirektor Dr A PETZELT Sozialministerium Hannover*

Prof Dr med W SCHAFER Vorstand des Hygieneinstitutes Nurnberg

Dr med vet R SCHINDLER Leiter der Veterinarmedizinischen Abteilung im Tropeninstitut Hamburg

Prof Dr med H SPIESS Oberarzt an der Univ Kinderklinik Göttingen

Dozent Dr med O VIVELL Univ Kinderklinik Freiburg

Privatdozent Dr med H WIESENER Oberarzt an der Kinderklinik der Freien Universität Berlin

Obermedizinalrat Dr habil R WOHLRAB Leiter der Landesimpfanstalt und des Medizinaluntersuchungsamtes Hannover

* Juristische Beratung Verwaltungsgerrichtsrat H HONBERG Landesverwaltungsgericht Hannover

INHALT

Schutzimpfung und Immunität

von H. Spiess

Historischer Überblick	1
Begriff und Prinzip der Schutzimpfung	2
Immunität	4
Natürliche Resistenz	4
Erworbene Immunität	6
Die aktive Immunisierung (S. 6) — Die passive Immunisierung (S. 11)	
Die Impfprophylaxe im Rahmen der Bekämpfung von Infektionskrankheiten	12
Schrifttum	14

Die Diphtherieschutzimpfung

von H. Wiesener

Geschichtliche Entwicklung	16
Die aktive Immunisierung gegen Diphtherie	
Experimentelle Grundlagen	17
Impfstoffe	19
Immunitätsprüfung	21
Durchführung der Impfung	23
Die Impftechnik (S. 24)	
Lokal und Allgemeinreaktion Komplikationen	25
Ergebnisse	26
Indikation und Gegenindikation	29
Die passive Immunisierung gegen Diphtherie	31
Serumüberempfindlichkeit	33
Maßnahmen zur Verhütung der Serumüberempfindlichkeitsreaktion (S. 34)	
Zusammenfassung	36
Schrifttum	37

Die Tetanusschutzimpfung

von F. Hansen

Geschichtliche Entwicklung	41
Der Keim und sein Gift	42
Natürliche Tetanusimmunität	43
Experimentelle Grundlagen	43
Der Impfstoff	44
Durchführung der Impfung	45
Lokal und Allgemeinreaktionen	48
Ergebnisse	49
Indikation	53
Kontraindikationen	57
Passive Immunisierung	57
Maßnahmen bei der Versorgung von Verletzten	
Vollimmunisierte	59
Nichtimmunisierte	60
Zusammenfassung	61
Schrifttum	63

Die Keuchhustenschutzimpfung

von F Hansen

Geschichtliche Entwicklung	65
Experimentelle Grundlagen	
Der Keim und seine Verwandten	67
Gewinnung eines Ausgangsstammes	67
Nährboden	67
Unterscheidung von virulenten und avirulenten Stämmen	68
Bestandteile von <i>H. pertussis</i>	70
Vorläufige Einteilung der Antigene von <i>H. pertussis</i> (S 71)	
Impfstoffe Herstellung und Prüfung	73
Durchführung der Impfung	75
Lokal und Allgemeinreaktionen	78
Komplikationen	78
Ergebnisse	79
Therapeutische Vakzination	85
Indikationen und Gegenindikationen	87
Passive Immunisierung	90
Zusammenfassung	91
Schrifttum	93

Die Scharlachsenschutzimpfung

von H Wiesner

Geschichtliche Entwicklung	96
Experimentelle Grundlagen	97
Impfstoffe	98
Immunitätsprüfung	99
Durchführung der Impfung	100
Lokal und Allgemeinreaktionen Komplikationen	100
Ergebnisse	101
Indikation und Gegenindikation	104
Passive Immunisierung	104
Zusammenfassung	104
Schrifttum	105

Die Tuberkuloseschutzimpfung

von H Spiess

Die derzeitige Tuberkulosesituation	107
Erste Impfversuche	109
Impfung mit abgetöteten Tuberkelbakterien und Teilantigenen	110
Impfung mit lebenden Tuberkelbakterien	111
Die Voleimpfung	111
Die BCG Impfung	112
Tierversuche	112
Der BCG Impfstoff	114
Haltbarkeit und Bakterengehalt der Impfstoffe (S 115)	
Impfmethoden	116
Durchführung der Impfung	118
Die Tuberkulinprüfung (S 118) — Impftechnik (S 120)	
Verhalten der verimpften BCG und Reaktionen im Organismus	121
Die äußerlich kennbare Reaktion nach intrakutaner BCG Impfung (S 123)	

Inhalt	VI
Verträglichkeit Nebenwirkungen und Komplikationen	123
Organschäden (S 125) — Komplikationen mit Todesfolge (S 126)	
Ergebnisse der BCG-Impfung beim Menschen	
Die Tuberkulinkonversion (S 127) — BCG Test (S 128) — Der Beweis eines Impfschutzes (S 129) — Impfschutz in Gemeinschaften ohne bekannte Infektions quelle (S 132) — Die negativen Urteile (S 134)	
Indikation Organisation und Gegenindikation	136
Zusammenfassung	139
Schrifttum	139

Die Typhus und Paratyphusschutzimpfung

von W. Schäfer

Die Schutzimpfung in Beziehung zur Infektionsverbreitung	143
Gewinnung des Impfstoffes	145
Antigenstruktur der Salmonellen	145
Giftgehalt der Salmonellen	146
Auswahl der Stämme	147
Präparierungsmethoden	147
Prüfung der Impfstoffe	150
Durchführung der Impfung	152
Impfreaktionen	153
Körperliche Impfreaktionen (S 153) — Immunbiologische Impfreaktionen (S 154)	
Nebenreaktionen Komplikationen Indikation	155
Impfung zu Epidemiezeiten (Inkubationsimpfung) (S 156) — Richtlinien für die Typhusschutzimpfung in Epidemiezeiten (S 159)	
Ergebnisse der Typhusschutzimpfung	160
Typhus Morbidität bei Geimpften	161
Typhusletalität nach Schutzimpfung	164
Passive Immunisierung	167
Schlußbemerkungen	167
Zusammenfassung	168
Schrifttum	168

Die Pockenschutzimpfung

von R. Wohlrab

Die Inokulation	172
Die Klinik der Pocken	173
Die Vakzination	174
Erreger und Immunität	175
Der Impfstoff	177
Impfstoff und Impfgesetz	179
Die Durchführung der Impfung	181
Weitere nicht allgemein erlaubte Impfmethoden (S 182) — Klinik der Erst impfung (S 183) — Die Lokalreaktion (S 183) — Die Allgemeinreaktion (S 184)	
Impfreaktion bei Wiederimpfung	186
Erfolgsbeurteilung (Impfnachsicht)	187
Impfkomplikationen	188
Impfenzephalitis	191
Indikationen	193
Gegenindikationen	194
Einzelimpfungen	195
Vakzination und andere Impfungen	196

Ergebnisse	196
Impfwille und Impfschutz der Bevölkerung	199
Zusammenfassung	201
Schrifttum	203

Tollwutschutzimpfung

von W. Schundler

Geschichtliche Entwicklung	205
Herstellung und Prüfung des Impfstoffes	
Herstellung der Vakzine	206
Herstellung des Serums	207
Prüfung der Impfstoffe	207
Die theoretischen Grundlagen der Tollwutschutzimpfung	208
Die Durchführung der Tollwutprophylaxe (S. 210)	
Impfkomplikationen	211
Indikation und Gegenindikation	213
Ergebnisse	215
Zusammenfassung	216
Schrifttum	217

Die Poliomyelitischutzimpfung

von O. Vivell

Aktive Schutzimpfung	
Versuche mit Lebendvakzinen bei Tieren	219
Versuche mit Lebendvakzinen beim Menschen	220
Versuche mit inaktivierten Vakzinen	
Inaktivierung durch physikalische Verfahren	224
Chemische Inaktivierungsverfahren	225
Die Salkvakzine	
Experimentelle Grundlagen	226
Herstellung und Prüfung	227
Durchführung der Impfung	229
Ergebnisse der Impfung	
Das Field Trial von 1954 (144)	230
Plan des Versuches (S. 231) — Ergebnisse (S. 231) — Zusammenfassung der an zunehmenden Wirksamkeit der Vakzine nach dem Francisbericht (S. 234)	
Beobachtungen über die Wirksamkeit der Salkvakzine nach dem Field Trial	236
Das Impfunglück in USA	239
Folgen des Impfunglucks	240
Wirkungsweise der Schutzimpfung und Dauer des Impfschutzes	241
Komplikationen	244
Indikation und Gegenindikation	245
Die Entwicklung der Poliomyelitischutzimpfung in Deutschland	248
Passive Immunisierung	
Tierexperimentelle Erfahrungen	250
Kombinierte aktiv-passive Immunisierung bei Mensch und Tier	251
Passive Immunisierung bei Menschen	251
Indikation und Grenzen der passiven Schutzimpfung	253
Zusammenfassung	254
Schrifttum	255

Die Schutzimpfung gegen Grippe und Adenovirusinfektionen

von O. Vivell

Die Gripeschutzimpfung	262
Tierexperimentelle Grundlagen	262
Versuche beim Menschen	264
Lebendvakzinen	264
Inaktivierte Vakzinen	264
Der Impfstoff (S. 264) — Durchführung der Impfung (S. 266)	
Ergebnisse der Gripeschutzimpfung	266
Komplikationen	269
Indikation und Gegenindikation	270
Passive Immunisierung	270
Schutzimpfung gegen Adenovirusinfektionen	270
Zusammenfassende Stellungnahme	273
Schrifttum	274

Immunisierung gegen Masern, Röteln, Windpocken, Mumps und Hepatitis

von H. Spiess

Masernprophylaxe	
Aktive Schutzimpfung	277
Passive Immunisierung	278
Indikation	281
Zusammenfassung	282
Rötelnprophylaxe	282
Aktive Schutzimpfung	283
Passive Immunisierung	284
Zusammenfassung	285
Windpockenprophylaxe	285
Varizellation	285
Passive Immunisierung	286
Zusammenfassung	287
Mumpsprophylaxe	287
Aktive Schutzimpfung	287
Passive Immunisierung	289
Zusammenfassung	289
Hepatitisprophylaxe	290
Passive Immunisierung	290
Zusammenfassung	293
Schrifttum	293

Die Flecktyphusschutzimpfung

von H. Wohlrab

Entwicklung	297
Erreger und Impfstoff	298
Wirkung, Durchführung und Indikation	299
Passive Immunisierung	300
Zusammenfassung	301
Schrifttum	301

Impfungen gegen Krankheiten in außereuropäischen Ländern von W. Schafer

Schutzimpfung gegen Gelbfieber	302
Schutzimpfung gegen Cholera	306
Schutzimpfung gegen Pest	308
Impfplan für Reisen in außereuropäische Länder	309
Schrifttum	310

Kombinierte Schutzimpfung Impfplan und Hinweise zur Verhütung von Impfschaden von F. Hansen und H. Spiess

Grundlagen der Mehrfachschutzimpfung	311
Möglichkeiten der Impfstoffkombination	313
Impfplan für Kinder	314
Hinweise zur Verhütung von Impfschaden	314
Infektion durch Injektion	314
Sterilisation des Impfbestocks	315
Schaden durch den Impfstoff	315
Serumüberempfindlichkeit	317
Fragen vor der Vakzine oder Seruminjektion	317
Schrifttum	318

Staat und Impfung

von K. Petzelt

A Impfung und Verfassung

I Schutzimpfung als Staatsaufgabe — Die Gesetzgebungskompetenz	319
II Die Pflichtimpfung und das Grundrecht auf körperliche Unversehrtheit	320
1 Die Pockenschutzimpfung	320
2 Andere Schutzimpfungen	321

B Die Pockenschutzimpfung

I Rechtsvorschriften Zuständigkeit Kosten	
1 Rechtsvorschriften	323
2 Ausführung und Aufsicht	324
3 Die Kosten	324
II Die Impfpflicht	
1 Die gewöhnliche Impfpflicht	324
2 Die verschärfte Impfpflicht in Sonderfällen	325
3 Ausnahmen von der Impfpflicht	326
4 Der Inhalt der Impfpflicht	327
5 Die Pflichten des Schulleiters hinsichtlich der Impfung	327
6 Die Verwirklichung der Impfpflicht	
a) Die Aufforderung (S 328) — b) Rechtsmittel (S 328) — c) Zwangsmittel (S 329)	
— d) Die Nachholung (S 329)	
7 Strafvorschriften	329
III Der Impfarzt	
1 Auswahl	330
2 Anstellungsverhältnis und Haftung	330
3 Die Aufgaben des Impfarztes	331
4 Der Privatarzt als Impfarzt	333

III Aufsicht	333
6 Strafvorschriften	333
IV Der Impfstoff	334
V Impfschäden	334
1 Selbstverursachte Impfschaden	335
II Die Amtshaftung bei verschuldeten Impfschaden	335
3 Der Aufopferungsanspruch bei unvermeidbaren Impfschaden	338
a) Die Rechtsprechung des ehemaligen Reichsgericht zum Aufopferungsanspruch (S 336) — b) Die Rechtsprechung des Bundesgerichtshofes (S 336) — c) Der Kausalzusammenhang zwischen Impfung und Schaden (S 337) — d) Drittschaden (S 337) — e) Aufopferungsanspruch und Sozialversicherung (S 338) — f) Der Schuldner des Aufopferungsanspruches (S 338) — g) Das nordrhein westfälische Impfschadengesetz vom 10. 2. 1953 (NWGV III S 166) (S 339) — h) Impfschäden Vertriebener (S 339) — i) Die Höhe des Aufopferungsanspruches (S 339) — j) Verjährung und Ausschlussfrist (S 339) — k) Der Rechtsweg (S 339) — l) Der Streitwert (S 340)	
4 Notwendigkeit einer gesetzlichen Regelung?	340

C Allgemeines

Allgemeines	341
Abkürzungen	342
Schrifttum	342

Anhang

Impfgesetz vom 8. April 1874 (RGBl. I S 31)	343
Ausführung von Injektionsimpfungen sowie Sterilisation von Spritzen, Hohladeln usw. bei Reihenimpfungen und bei der Blutentnahme	344
Richtlinien für die Ausführung von Injektionsimpfungen sowie zur Sterilisierung von Spritzen, Hohladeln usw. bei Reihenimpfungen und bei der Blutentnahme	345

SCHUTZIMPFUNG UND IMMUNITÄT

von H. Spiess

Historischer Überblick

Der Grundgedanke zur Schutzimpfung entstammt der jahrtausendealten Erfahrung, daß Infektionskrankheiten und Vergiftungen einen Schutz gegen spätere Infektionen und Gifteinwirkungen hinterlassen können. Die Nachahmung der natürlichen durch die künstliche Infektion zur Erzeugung eines spezifischen Schutzes gegen Erkrankung war schon um das 9. Jahrhundert nach Christus bei den Chinesen bekannt. Sie führten bereits die künstliche Variolation durch, die sich weithin über Asien ausbreitete. (1) In Indien wurde die bei den Chinesen übliche Variolation durch Einbringen von Pockenschorf in die Nase von Kindern schon damals durch die Schnittimpfung ersetzt. (2)

Die Vakzination (von vacca = die Kuh) gründet sich auf eine Volksbeobachtung, daß der Blatternausschlag am Kuhteuer, der auf die Hände von Melkern überging und zu lokaler Geschwursbildung führte, einen Schutz gegen die Pockenkrankheit hinterließ. Im 18. Jahrhundert wurden von Laien Impfungen mit Kuhpockenausschlag durchgeführt und darüber berichtet (1768). Aber dem englischen praktischen Arzt *Eduard Jenner* (3) gebührt das Verdienst, durch exakte Untersuchungen nachgewiesen zu haben, daß eine Impfung mit Kuhpockenblaseninhalt gegen die echte Pockenkrankung schützt. Er prüfte 1796 die Vakzinationswirkung bei einem achtjährigen Jungen durch Verimpfung von Kuhpockenvirus mittels zweier Hautschnitte. Die etwa 6 Wochen später durchgeführte virulente Prüfinfektion mit inokuliertem Pockenblaseninhalt eines Kranken ging nicht an. Ein darüber verfaßtes Manuskript wurde ihm von der Londoner Ärztesgesellschaft zunächst wieder zurückgeschickt. Nach der bald folgenden Bekanntgabe verbreitete sich die Kuhpockenimpfung sehr schnell. Sie ist für viele Impfversuche das vorbildliche Modell gewesen.

Pasteur gelang 1881 die experimentelle Anthraxschutzimpfung und in den folgenden Jahren die Entwicklung eines wirksamen Tollwutimpfstoffes. Sein Schüler *Haffkine* entwickelte 1892 ein Impfverfahren gegen die Cholera mit lebenden Erregern. *Calagnis*, *Koch* u. *Behring*, *Calmette* u. *Gurin* verdanken wir die wesentliche Entwicklung der Tuberkuloseschutzimpfung. Zur gleichen Zeit entstand auch die Typhusschutzimpfung. *Pfeiffer* u. *Kolle* verwendeten hierfür 1896 erstmals einen Impfstoff mit hitzegetöteten Erregern.

Behring u. *Kitاسato* gelang 1890 (4) der Nachweis der Diphtherie- und Tetanusantitoxinschutzwirkung im Meerschweinchenversuch. Ein Jahr später erhielt der erste Patient Diphtherie-Hammelserum, wogegen die Tetanusserumbehandlung zunächst erst für Tiere verwendet wurde. *Behring* stellte auch bereits Toxin-Antitoxingemische her und empfahl sie zur aktiven Schutzimpfung. Die Einführung der Toxinabschwa-

chung durch Formalinzugabe ist *Salkowski* und *Glenny* zu verdanken, der durch Formalin veränderte Toxinrest wird als *Toxoid* (*Ehrlich*) oder nach *Ramon* als *Anatoxin* bezeichnet.

1918/1919 ist sowohl in Frankreich als auch in Deutschland die prophylaktische Wirkung des Masernrekonvaleszenten-serums erkannt worden. 1929 wurde ein in aktivierter Gelbfieberimpfstoff und bald darauf die Keuchhustenvakzine mit Phase I Kulturen entwickelt, um die wichtigsten zu nennen.

Von den virusartigen Impfstoffen haben in letzter Zeit besonders die Mumps-Grippe- und Poliomyelitisvakzinen an Bedeutung gewonnen. Die Entwicklung der beiden letztgenannten Impfstoffe ist durch die Arbeiten von *Enders* und *Salk* sehr gefördert worden.

Begriff und Prinzip der Schutzimpfung

Unter Schutzimpfung versteht man im ursprünglichen Sprachgebrauch die *aktive Immunisierung*. Ihr liegt die alte Erfahrung zugrunde, daß eine überstandene Infektionskrankheit oder — wie wir heute wissen — auch die inapparente Infektion einen Schutz gegen spätere gleichartige Infektionen hinterlassen kann. Mit der aktiven Schutzimpfung sucht man eine für den Körper harmlose Auseinandersetzung mit den lebenden abgeschwachten, modifizierten oder abgetöteten Krankheitserregern bzw. deren Stoffwechselprodukten zu ermöglichen. Die dadurch erzielte Antikörper- bzw. Antitoxinbildung und die gewonnene Bereitschaft zu schneller Antikörperproduktion soll bei späterer Infektion die Erkrankung verhüten oder zumindest abschwächen.

Da manche Krankheiten keinen Schutz gegen nachfolgende Infektionen mit dem selben Erreger hinterlassen, ist die Zahl der Infektionskrankheiten, gegen die eine Schutzimpfung möglich ist, natürlicherweise begrenzt.

Obwohl man ursprünglich als *Vakzination* die Pockenimpfung und als *Vakzine* den dazugehörigen Impfstoff bezeichnete, sind beide Bezeichnungen im allgemeinen Sprachgebrauch für die aktive Schutzimpfung und die dazugehörigen Impfstoffe übernommen worden.

Die in der Humanmedizin angewendeten *aktiven Schutzimpfungen* werden in den folgenden Kapiteln besprochen. Die Schutzimpfung gegen Diphtherie, Tetanus, Scharlach, Keuchhusten, Tuberkulose, Typhus und Paratyphus, gegen Pocken, Tollwut, Mumps, Poliomyelitis, Grippe, Gelbfieber, Fleckfieber, Cholera und Pest. Darüber hinaus sind noch Impfstoffe gegen *Coli*- und Kokkeninfektionen, Gasbrand, *M. Bang*, Anthrax, Tularemie, Q-Fieber und verschiedene Tierkrankheiten entwickelt worden.

Als *Impfmethoden* für die aktive Immunisierung sind die selten benutzte orale Impfstoffapplikation, die Skarifikation, die Stichung, wie die intrakutane, subkutane und intramuskuläre Injektion gebräuchlich.

Die *passive Immunisierung* beruht auf einem ganz anderen Prinzip als die aktive Schutzimpfung. Es werden Antikörper von einem Spender, der infiziert erkrankt oder vakziniert war, übertragen, ohne daß der zu Schützende aktiv zur Antikörperbildung beigetragen hat.

Es ist *Busson* (1) zuzugeben, daß die Bezeichnung „Schutzimpfung“ für die aktive Schutzimpfung reserviert bleiben sollte, dann unter Impfung verstand man ja ur-

sprunghaft die durch künstliche Antigenzufuhr aktiv angeregte Immunisierung. Da es sich sowohl bei der aktiven wie passiven Immunisierung um prophylaktische Maßnahmen handelt („Impfprophylaxe“) ist der Begriff Impfung indessen im allgemeinen Sprachgebrauch so erweitert worden, daß von einer aktiven und — bei prophylaktischer Serumgabe — der passiven Schutzimpfung gesprochen wird. R. Müller (Mikrobiologie 1950) unterscheidet dazu die passive Schutzimpfung von der passiven Heilimpfung.

Die passive Immunisierung kann durch homologe oder heterologe Antikörper bzw. Antitoxine erfolgen.

Homologe Antikörper werden diaplazentar durch das mütterliche Kolostrum oder durch Blut, Serum bzw. das daraus gewonnene Gamaglobulin übertragen.

Heterologe Antikörper sind in den üblichen Immunseren von Pferd, Rind und Hammel enthalten.

Es gibt *nativ* und *fermentativ gereinigtes Serum* (z. B. *Fermoserum*, *Aphylaktoserum*) deren Konzentration an Antitoxin pro ccm vielfach gesteigert ist. Diphtherie- und Tetanus-Sera vom Pferd werden gereinigt als *Fermoserum* geliefert. Bei ihrer Herstellung werden die nicht antitoxisch wirkenden Serumweißstoffe durch fermentative Aufspaltung entfernt, dadurch das artfremde, antigenwirksame Tierserum einge- und die Möglichkeit der Sensibilisierung durch heterologes Serum einge- und die demzufolge bei späterer Injektion gleichen Tierserums bestehende Gefahr der Serumkrankheit oder anaphylaxe vermindert. Außerdem ist die Viskosität durch die fermentative Reinigung des Serums reduziert. Dadurch werden Injektion und Resorption des Serums begünstigt. *Man beachte für die Sera die markierten Verfallsdaten, die Aufbewahrung im Kühlschrank und die schriftliche Bescheinigung der Serumgabe!*

Serumarten. Es gibt antitoxisch, antibakteriell und gegen Virusinfektionen wirkendes Serum. Außer dem Diphtherie- und Tetanusserum sind noch antitoxisches Botulismus, Gasödem, Typhus, Cholera, Dysenterie, Coli- und Scharlach-Serum verfügbar. Die Wirkung der letztgenannten Sera ist — wie auch beim Schlangenserum (polyvalentes Schlangenserum, Behringwerke) — so sehr auf den therapeutischen Einsatz abgestellt, daß sie im Rahmen des Buches nicht besprochen werden. Zudem hat sich die prophylaktische Anwendung des Scharlachserums nicht bewährt.

Von den antibakteriellen Sera sind nur noch das Milzbrand-, Leptospirose- und Rotlauf-Serum zu nennen, die in der Zeit vor der Chemotherapie verwendeten Koliken sind nicht mehr von Bedeutung.

Antivirusera können als Erwachsenen- und Rekonvaleszenten-Serum verwendet und als Hyperimmunserum von künstlich immunisierten Personen gewonnen werden. Sie werden in der Prophylaxe gegen Masern, Roteln, infektiöse Hepatitis, Mumps und Poliomyelitis eingesetzt.

Die passive Antivirus-Prophylaxe wird heutzutage meistens nicht mehr mit Serum, sondern mit Gamaglobulin durchgeführt.

Unterschiede zwischen aktiver und passiver Immunisierung. Mit der aktiven Schutzimpfung ist als Vorteil vor der passiven Immunisierung ein langer, dauernder, Jahre bis Jahrzehntlang anhaltender Schutz zu erzielen. Bei Wiederimpfung oder eintretender spezifischer Infektion ist mit einer in Stunden bis Tagen folgenden Erhöhung des Antikörperspiegels im Blut zu rechnen (Booster-Effekt). Der Nachteil

der aktiven Schutzimpfung gegenüber der passiven Immunisierung ist durch die *langsame* Bildung der Antikörper gegeben

Der Vorteil der passiven Immunisierung gegenüber der aktiven Schutzimpfung besteht in der *sofortigen* Verfügbarkeit des Antikörpers der wesentliche *Nachteil* liegt in der relativ kurzen Wirkungsdauer

Demzufolge ist die *Indikation* für die aktive und passive Immunisierung verschieden Mit der aktiven Schutzimpfung wird der möglichst frühzeitig erworbene und langdauernde Schutz vor möglichen Infektionskrankheiten angestrebt Dagegen dient die passive Immunisierung dem Schutz bei akuter Infektionsgefahr oder bei bereits eingetretener Infektion zur Abschwächung der Erkrankung bzw zur Toxinneutralisation

Immunität

Als Immunität wird der Zustand der Unempfindlichkeit bezeichnet Im praktischen Gebrauch ist die Immunität jedoch zum relativen Begriff geworden sie kann vollkommenen Schutz bedeuten wie in der Regel nach Masern und Windpocken umschließt aber auch verschiedene Abstufungen der spezifischen Abwehr gegen Infektionskrankheiten Trotz vieler Einzelkenntnisse die überwiegend im Tierversuch und *in vitro* gewonnen wurden sind letztlich Ursache und Wirkung der Immunität noch unbekannt

Während man in den angloamerikanischen Ländern den Schutz gegen Infektionen allgemein als Immunität bezeichnet worunter die natürliche die aktiv und passiv erworbene Immunität verstanden wird ist in der deutschen Literatur seit langem auf die Abtrennung des Begriffs der natürlichen Resistenz (natürliche Immunität) von der erworbenen Immunität Wert gelegt worden Das erscheint aus didaktischen Gründen richtig

Natürliche Resistenz

Die natürliche Resistenz ist individuell verschieden und veränderlich Ihre Stärke kann vom absoluten bis zum geringen Schutz abgestuft sein Sie unterscheidet sich von der erworbenen Immunität durch den anlagebedingten und nicht infolge vorausgegangener natürlicher oder künstlicher Infektion und Antigenreaktion gebildeten Schutz Die natürlich vorhandene Resistenz wird mitbestimmt durch Art Erbanlage Alter und verschiedene dispositionelle Einflüsse wie Mangelernährung körperliche Belastung klimatische und andere schädigende Einwirkungen von außen

Durch Kreuzung der überlebenden Tiere nach einer überstandenen Infektionskrankheit lassen sich experimentell resistente Populationen herauszuchten Auch die durch langdauernde Selektion entstandene Rassenresistenz ist angeboren vorhanden

Außer einer artspezifischen Resistenz die manche Autoren von der natürlichen Resistenz abzutrennen suchen gibt es eine zellspezifische Resistenz bzw in der Umkehr eine zellspezifische Empfänglichkeit Das wird u a bei den neurotrophen Viruskrankheiten deutlich

Die Empfänglichkeit für eine Infektion und die Schwere der entstehenden Er

krankung, sind also primär abhängig von der natürlichen Abwehrkraft des betroffenen Individuums. Der Mensch ist z. B. absolut empfänglich für Masern, Pocken und Windpocken nur bei bestimmter Disposition, aber für Typhus und gar nicht für manche Erreger von Tierseuchen. Sicher ist die Empfänglichkeit des Menschen für manche Infektionskrankheiten nur scheinbar gering, da schon frühzeitig eine *in apparente Infektion* ohne äußere Krankheitszeichen oder eine *latente Infektion* ohne charakteristische Krankheitssymptome abgelaufen ist und zur stillen Feiung (c. Pfundler) geführt hat. Das gilt besonders für Viruskrankheiten.

Die Empfänglichkeit ist aber nicht nur abhängig von der Beschaffenheit des befallenen Organismus, sondern auch von der *Infektiosität* des Erregers, d. h. seiner Fähigkeit, in den Wirtsorganismus einzudringen und sich darin zu vermehren. Die als *Virulen.* bezeichnete Vermehrungsfähigkeit der Mikroorganismen im Wirtsgewebe ist wiederum abhängig von der Antigenstruktur der Bakterien und soll an bestimmte Substrate, z. B. Polysaccharide in Pneumokokkenkapseln O und V, Antigene der Typhusbazillen und den Cordfaktor der Tuberkelbakterien gebunden sein. Letzteres kann sicher nicht allgemein gültig sein, denn auch der schwach virulente BCG kann den Cordfaktor zeigen. Daß die Virulenzstoffe eine chemische Affinität zur Zelloberfläche besitzen und als haptophore Gruppen im Sinne Ehrlichs mit den Rezeptorgruppen der Zelloberfläche reagieren, wird diskutiert (5).

Die *Pathogenität* eines Mikroorganismus setzt wohl seine Virulenz voraus, ist aber abhängig von der Empfänglichkeit des Infizierten und dessen Bereitschaft, mit Krankheitssymptomen zu reagieren. Somit kann ein Erreger virulent und pathogen sein, er kann aber auch trotz erhaltener Virulenz apathogen wirken. Ein solches Bakterium, das noch eine deutliche Virulenz und Pathogenität für bestimmte Mausearten besitzt, wird z. B. als apathogener Impfstoff (Voll-Bazillus) zur Impfung beim Menschen benutzt.

Die Ursache der natürlichen Resistenz ist unbekannt. Eine Reihe von Einzelmechanismen, zu denen die Schutzwirkung und Reaktion der Epitheldecke und von Absonderungen der Haut, Schleimhaut und Drüsen wie die des Blutes gehören, ist eingehend studiert worden. Es bleibt jedoch die Frage noch unbeantwortet, ob die humorale oder zelluläre Abwehr bedeutender ist und in welcher Beziehung sie zu einander stehen.

Die Zellulärtheorie wurde von dem russischen Zoologen Metschnikoff vertreten. Für die Bedeutung der zellulären Abwehrkräfte gibt es eine Reihe von Hinweisen (6). Im Vordergrund steht die Aktion der Phagozyten.

Für die Bedeutung der Phagozytose werden die Leukozytenmobilisation bei bakteriellen Infekten und die Relation zwischen Phagozytosefähigkeit und Resistenz eines Organismus angeführt. Ferner spricht für die Bedeutung der zellulären Abwehr, daß die Bakterienvernichtung in den Zellen erfolgt.

Die Bedeutung humoraler Abwehrkräfte wurde bereits von Behring (8) durch einen relativ thermostabilen für Anthraxbazillen bakteriziden Wirkstoff (*Lysin*) nachgewiesen. Wright u. Douglas (9) bestätigten einen im Serum vorkommenden thermostabilen Wirkstoff, der die Phagozytose von Bakterien begünstigte; sie nannten ihn *Opsonin*. Neufeld u. Rimpau (10) wiesen durch Immunisierung veränderliche *Bakteriotropine* nach.

Erst in letzter Zeit ist von Pillemmer u. Mitarb. (11) bei der Untersuchung der mit der natürlichen Resistenz in Zusammenhang stehenden vier Komplementkomponenten ein Wirkstoff im Plasma entdeckt worden, der *Properdin* genannt wurde. Es handelt sich um ein Globulin mit einer Plasmakonzentration von etwa 0,002% des Serumproteingehaltes.

Das durch Adsorption an Zymosan zu gewinnende Serum Properdin zeigt in Verbindung mit dem Komplementkomplex *in vitro* eine bakterizide und virusneutralisierende Wirkung. Durch halbstündiges Erhitzen auf 56° C wird das Properdin zerstört. Im Rattenplasma ist ein Vielfaches des Wirkstoffes als im Plasma von Menschen vorhanden. Die Abstufung im Properdingehalt des Plasmas verschiedener Tiere soll etwa mit dem Grade ihrer natürlichen Resistenz gegen Infektionen übereinstimmen. Eine Resistenzminderung durch Strahlenschaden durch Properdininjektionen ausgeglichen und Toxine gebunden werden können. Noch sind die Untersuchungen hierüber aber nicht abgeschlossen und allgemein anerkannt.

Die erworbene Immunität

Immunität kann aktiv durch eigene Antikörperbildung erworben oder durch die in einem anderen Organismus aktiv gebildeten Antikörper passiv übertragen werden.

Die aktive Immunisierung

wirkt auf Grund einer Antigen-Antikörper- bzw. Toxin-Antitoxin-Reaktion. Sie tritt individuell verschiedengradig nach natürlicher Infektion wie nach künstlicher Impfung auf.

Ein Antigen muß sowohl die Antikörperbildung verursachen als auch mit dem Antikörper spezifisch reagieren können. Vermag es spezifisch zu reagieren, jedoch keine Antikörperbildung anzuregen, so wird es als *Hapten* (Halbantigen) bezeichnet. Vollantigene können für manche Tiere als Halbantigene wirken und umgekehrt; außerdem kann das Hapten durch Eiweiß zum Vollantigen komplettiert werden.

Die *Impfantigene* sind immer Antigengemische. Mikrobielle Antigene bestehen aus Eiweißen (Proteine und Nukleoproteide), Polysacchariden, Lipoiden und Fetten, die in bestimmten Bindungen und räumlichen Anordnungen vorkommen (H. Schmidt [7]). Bakterientoxine, so auch das Formoltoxoid, sind starke Antigene.

Als Impfstoffe kommen die Mikroorganismen (lebend modifiziert, inaktiviert oder abgetötet) oder besonders präparierte Abscheidungsprodukte davon zur Anwendung. Zur Impfung mit Lebendvakzine dienen natürlich vorkommende apathogene oder durch Zucht (Passagen, Adaptation) apathogen gewordene Bakterien und Viren. Die Inaktivierung der Impfstoffe kann mit verschiedenen physikalischen und chemischen Methoden vorgenommen werden; sie erfolgt meistens durch Wärme, Phenol oder Formalineinwirkung.

Unverändertes Toxin kann als Impfstoff nicht verwendet werden; es sei denn in vielen kleinen Einzeldosen. So war die Gewinnung und Einführung des durch Wärme mehrwöchige Aufbewahrung und Formalinzugabe entgifteten Toxins, das als *Toxoid* oder Anatoxin bezeichnet wird, ein willkommener Fortschritt. Denn obwohl ohne Giftwirkung bleibt die immunisierende und die antitoxinbindende Fähigkeit des Toxoids erhalten.

Zur Verbesserung und Verlängerung der Immunisierung sind die Impfantigene an Aluminiumhydroxyd, Tapioca, Kalzium- und Magnesiumsalze adsorbiert worden.

man spricht von *Adsorbatimpfstoffen*. Für Aluminium Diphtherietoxoid ist die protrahierende $Al(OH)_3$ Wirkung experimentell durch verschiedenzeitige Exzision der Injektionsstellen nachgewiesen worden (21). Mit zunehmender Adsorptionsdauer nehmen die aus einem Diphtherie-Adsorbatimpfstoff eluierbaren Mengen von Diphtherietoxoid ab, wobei gleichzeitig die immunisierende Wirkung ansteigt (22).

Die Bildung von Antikörpern. Nach Untersuchungen mit Ultrazentrifuge und Serumelektrophorese haben Antikörper Globulincharakter. Der Hauptteil der Antikörper findet sich in der Fraktion II des menschlichen Gammaglobulins. Zwischen Anstieg des Antikörpertiters und dem Zuwachs an neugebildetem Globulin besteht aber bei der Immunisierung keine Proportionalität (12). Bei dem durch Diphtherie und Tetanusimmunisierung von Rind und Pferd gebildeten Globulin tritt eine normalerweise im Serum dieser Tiere fehlende T-Globulinfraktion auf; daneben soll eine antitoxinhaltige Betaglobulinfraktion vorkommen (s. 7).

Entsprechend der Vielzahl von Antigenen werden verschiedene Antikörper gebildet, die sich nach Ramon (13) Untersuchungen mit Mehrfachimpfstoffen nicht ungünstig beeinflussen (s. Konkurrenz von Antigenen S. 10).

Die Antikörperbildung ist selbstverständlich abhängig von der Art des Antigens. Durch den andersartigen Wirkungsmechanismus von Bakterien und Virusantigenen müssen sich Unterschiede ergeben. Während Bakterien bei ihrer Bindung Reizstoffe abgeben (Ménkin (14)), wodurch die Makrophagen und Histiozytenmobilisation und damit die Bakterienphagozytose in Gang zu kommen scheint, dringt das Virus ohne Phagozytose in die Zelle ein, um sich hier neu zu bilden und zu vermehren.

Wegen des andersartigen Metabolismus sprechen die Viren nicht auf die bislang bekannten Antibiotika an. Auch die Neutralisation eines Toxins durch Antitoxin ist ein unmittelbarer Vorgang, der nicht von den phagozytierenden Zellen abhängig ist, denn die Toxinneutralisation ist so lange möglich, wie das Toxin noch nicht fest an die Zelle gebunden ist. Auf dieser Beziehung beruht die therapeutische Serum Anwendung.

Von den Theorien über den Bildungsmechanismus der Antikörper ist die von Pauling (15) entwickelte Faltungstheorie hervorzuheben. Danach soll ein Antikörperglobulin wie ein Normalglobulin durch Faltung von Polypeptidketten gebildet werden. Ist ein Antigen vorhanden, so entstehen an den Kettenenden besonders reaktionsfähige Bezirke.

Über den Ort der Antikörperbildung ist nichts Sicheres bekannt. Man kann aus dem Charakter der Antikörper jedoch folgern, daß ihre Bildung an die Produktionsstätten der normalen Globuline geknüpft ist. Als Organe kommen besonders die Leber, die Milz und das Knochenmark in Frage. Die Bildung des Antikörperglobulins scheint nicht durch Umbildung bereits vorhandenen Gammaglobulins, sondern durch echte Neuproduktion der Zellen zustande zu kommen. Die Fähigkeit zur Antikörperbildung ist individuell verschieden. Zudem sind Anhaltspunkte gegeben, daß sich die Antikörper nach den verschiedenen Orten ihrer Produktion unterscheiden (16).

Die Frage, ob die Lymphozyten oder die Plasmazellen als Antikörperbildner anzusehen sind, ist Gegenstand der augenblicklichen Forschung. Die *Lymphozytentheorie* wird besonders von Ehrlich u. Mitarb. vertreten; die nach Bakterienantigeneinwirkung Antikörper in der abstromenden Lymphflüssigkeit regionaler Lymphknoten nachweisen konnten. Die *Plasmazellentheorie* wird von Fagraeus (16) verfochten. Nach ihren tierexperimentellen Untersuchungen sind verschiedene Zellformen, besonders aber die jungen und differenzierten Plasmazellen in der Antikörperbildung aktiv. Diese Theorie wird durch klinische Erfahrungen gestützt. Bei Anstieg des Serum

Das durch Adsorption an Zymosan zu gewinnende Serum Properdin zeigt in Verbindung mit dem Komplementkomplex *in vitro* eine bakterizide und virusneutralisierende Wirkung. Durch halbstündiges Erhitzen auf 56° C wird das Properdin zerstört. Im Rattenplasma ist ein Vielfaches des Wirkstoffes als im Plasma von Menschen vorhanden. Die Abstufung im Properdingehalt des Plasmas verschiedener Tiere soll etwa mit dem Grade ihrer natürlichen Resistenz gegen Infektionen übereinstimmen, eine Persistenzminderung durch Strahlenschaden durch Properdininjektionen ausgeglichen und Toxine gebunden werden können. Noch sind die Untersuchungen hierüber aber nicht abgeschlossen und allgemein anerkannt.

Die erworbene Immunität

Immunität kann aktiv durch eigene Antikörperbildung erworben oder durch die in einem anderen Organismus aktiv gebildeten Antikörper passiv übertragen werden.

Die aktive Immunisierung

wirkt auf Grund einer Antigen-Antikörper- bzw. Toxin-Antitoxin-Reaktion. Sie tritt individuell verschiedengradig nach natürlicher Infektion wie nach künstlicher Impfung auf.

Ein Antigen muß sowohl die Antikörperbildung verursachen als auch mit dem Antikörper spezifisch reagieren können. Vermag es spezifisch zu reagieren, jedoch keine Antikörperbildung anzuregen, so wird es als *Hapten* (Halbantigen) bezeichnet. Vollantigene können für manche Tiere als Halbantigene wirken und umgekehrt, außerdem kann das Hapten durch Eiweiß zum Vollantigen komplettiert werden.

Die *Impfantigene* sind immer Antigengemische. Mikrobielle Antigene bestehen aus Eiweißen (Proteine und Nukleoproteide), Polysacchariden, Lipoiden und Fetten, die in bestimmten Bindungen und räumlichen Anordnungen vorkommen (H. Schmidt [7]). Bakterientoxine, so auch das Formoltoxoid, sind starke Antigene.

Als *Impfstoffe* kommen die Mikroorganismen (lebend modifiziert, inaktiviert oder abgetötet) oder besonders präparierte Abscheidungsprodukte davon zur Anwendung. Zur Impfung mit Lebendvakzinen dienen natürlich vorkommende *apathogene* oder durch Züchtung, (Passagen, Adaptation) *apathogen* gewordene Bakterien und Viren. Die Inaktivierung der Impfstoffe kann mit verschiedenen physikalischen und chemischen Methoden vorgenommen werden, sie erfolgt meistens durch Wärme, Phenol oder Formalineinwirkung.

Unverändertes Toxin kann als Impfstoff nicht verwendet werden, es sei denn in vielen kleinen Einzelgaben. So war die Gewinnung und Einführung des durch Wärme, mehrwöchige Aufbewahrung und Formalinzugabe entgifteten Toxins, das als *Toxoid* oder *Anatoxin* bezeichnet wird, ein willkommener Fortschritt. Denn obwohl ohne Giftwirkung bleibt die immunisierende und die antitoxinbindende Fähigkeit des Toxoids erhalten.

Zur Verbesserung und Verlängerung der Immunisierung sind die Impfantigene an Aluminiumhydroxyd, Tapioca, Kalzium- und Magnesiumsalze adsorbiert worden.

g n Antikörperreaktion gebunden. Nachtraglich zugefügte sensibilisierte Schafblutkörperchen bleiben also erhalten. Ist mangels spezifischen Antikörpers die Antigen-Antikörperreaktion nicht eingetreten, das zugesetzte Komplement also frei, so tritt durch Reaktion mit den sensibilisierten Schafblutzellen meßbare Hämolyse ein.

Neutralisierende Antikörper, die das Virus unmittelbar abbunden und gut meßbar sind, treten nach Viruskrankheiten und Impfungen auf.

Als weitere Folge der Antigen-Antikörperreaktion ist die Bildung spezifischer Hämolsine und sog. Tropine zu nennen. *Bakteriotropine* kommen auch im Normalserum vor, sind aber im Gegensatz zu den ebenfalls die Phagozytose von Bakterien begünstigenden Opsoninen durch Immunisierung zu steigern.

Zu den durch Infektion und Impfung zu fordernden und neuerforschten Wirkstoffen gehört das *Properdin*, ein Globulin, über das bereits S. 5 berichtet wurde. Nach Pillemer u. Mitarb. (11) führt die Injektion von Endotoxin im Mausexperiment zu einem Abfall des Properdin-Serumspiegels am 1. Tage, der von einem Anstieg zwischen 3. und 6. Tagen post injectionem gefolgt ist. Nach etwa 10 Tagen ist der Properdingehalt des Serums wieder normal. Im Rahmen der erworbenen Immunität dürfte dem Properdin keine wesentliche Bedeutung zukommen. Daß die beschriebene initiale Senkung des Properdinspiegels nach Endotoxingabe mit der im Mausexperiment beobachteten Resistenzschwankung nach Schutzimpfung, also der *negativen Phase* im Einklang steht, ist möglich, jedoch keineswegs bewiesen. Ebenfalls im Mausexperiment ist wiederum eine Resistenzsenkung nach verschiedenen Schutzimpfungen während der ersten Stunden post vaccinationem beobachtet worden (24). In der Praxis beim Menschen (1, 7) spielt die negative Phase jedoch keine Rolle und ist früher sicher überschätzt worden.

In diesem Zusammenhang ist die *Aktivierungshypothese* zur Erklärung der postvaxinalen Meningoenzephalitis oder Enzephalomyelitis zu erwähnen. Sie gründet sich auf die Vorstellung, daß durch die Pockenimpfung eine Dispositionsänderung erzeugt wird (41, 42), so daß der Impfling durch sonst apathogene Mikroorganismen inapparent gebliebene Infekte oder latente Infektionen erkranken kann. Die Aktivierungshypothese kann wohl für die Schäden nach Pockenimpfung diskutiert werden, da hier eine besonders heftige Reaktion des Organismus erfolgt. Die auch von uns beobachtete Tuberkuloseaktivierung nach einer Diphtherie-Scharlachschutzimpfung gehört aber schon zu den ungewöhnlichen Freigüssen; sonst müßte man die Aktivierung inapparenter Infektionen bei vielen banalen Erkrankungen und harmlosen Impfreaktionen häufiger sehen. Wahrscheinlich kommt der Konstitution und Disposition bei der Aktivierung unbekannter Infektionen die hauptsächliche Bedeutung zu. Immerhin erwähnt ihr Vorkommen zur Beachtung der Gegenindikationen von Impfungen.

Die angestrebte Wirkung der aktiven Immunisierung besteht in einer Hemmung der Infektionsausbreitung und in der Fähigkeit des immunisierten Organismus zur schnellen Antikörperbildung.

Wenn unter Immunität der Zustand spezifischer Unempfänglichkeit zu verstehen ist, so dürfte der Begriff bei strenger Auslegung für keinen Impfschutz gebraucht werden, denn selbst bei der Pockenschutzimpfung ist nur ein zeitlich begrenzter, wenn auch weitgehender, aber doch keineswegs immer absoluter Schutz zu erzielen, wie die immer wieder vorkommenden Pockenkrankungen Geimpfter beweisen. Trotzdem wird in der Praxis mit Recht von der Pockenimpfimmunität gesprochen, um damit den weitreichenden spezifischen Impfschutz zu kennzeichnen.

Gammaglobulins ist eine Vermehrung der Plasmazellen im Knochenmark und bei fehlendem Gammaglobulin im Serum neben mangelhafter Antikörperproduktion ein Mangel an Plasmazellen festgestellt worden (18)

Die zellular gebildeten und nicht immer im Blute nachweisbaren Antikörper haben zwischen 10 und 22 Tagen nach der Antigeninokulation ihren höchsten Spiegel erreicht. Danach sinkt der Antikörpergehalt, kann aber über Monate und Jahre nachweisbar bleiben. Die Höhe des nachweisbaren Antikörpertiters im Serum kann wenig über den Grad der Immunität aussagen, er ist nicht proportional abhängig von der Art und Menge der Antigenapplikation. Mehrere kleine Antigeninjektionen scheinen für die Antikörperbildung günstiger als eine große Gabe zu sein, besonders dann, wenn ihre Injektion an verschiedenen Körperstellen erfolgt (19).

Es kann heute als sicher gelten, daß junge Säuglinge, ja bereits Frühgeborene zur Antikörperbildung fähig sind gegen starke Antigene wie Diphtherie und Tetanus toxin sogar älteren Kindern etwa gleichwertig (20).

Tritt nach früher erfolgter natürlicher oder künstlicher Immunisierung durch natürliche Infektion oder Nachimpfung die wiederholte spezifische Antigenreaktion ein, so vermag der Organismus beschleunigt Antikörper zu bilden. Diese durch die aktive Schutzimpfung angestrebte Wirkung ist als *Auffrischimpfung* oder im englischen Sprachgebrauch als *Booster Effekt* bekannt und als Folge der Ausschwemmung zellulärer Antikörper in die Blutbahn erklärt worden.

Im Gegensatz dazu ist auch durch unspezifische Reizkörper eine Erhöhung des abgesunkenen Antikörper- und Antitoxinspiegels nachgewiesen worden. Dieser unspezifische Vorgang wird als *anamnestische Reaktion* bezeichnet.

Antigen-Antikörperreaktion. Die in der Folge der Antigeneinwirkung bzw. der aktiven Impfung eintretenden spezifischen und unspezifischen Reaktionen sind außerordentlich vielfgestaltig. Nachdem v. Behring u. Kitasato 1890 die neutralisierende Wirkung von Diphtherie- und Tetanus-Antitoxin nachwiesen, was von v. Behring als spezifische Reaktion erkannt wurde, sind bald verschiedene Wirkungsmechanismen der Antigen-Antikörperreaktion (Agglutination, Präzipitation und Komplementwirkung) studiert und als Nachweismethoden ausgebaut und benutzt worden.

Die Präzipitation ist die einfachste in vitro ablaufende Antigen-Antikörperreaktion mit Ausflockung des Antigen-Antikörper- bzw. Toxin-Antitoxinkomplexes. Die präzipitierenden Antikörper im Serum sind durch abgestufte Zugabe eines standardisierten Antigens bestimmbar.

Eine Agglutination tritt dann ein, wenn das Antigen nicht in kolloidaler gelöster Form wie bei der Präzipitation vorliegt, sondern geformt ist.

Das Komplement ist kein Antikörper, sondern ohne Antigenwirkung (Impfung) im Serum vorhanden, beim Meerschweinchen stärker als beim Menschen und bei der Mutter mehr als beim neugeborenen Kinde. Es führt in Verbindung mit Antikörpern zu Strukturveränderungen an Zell- und Bakterienmembranen und demzufolge zur Lyse (s. Properdin). Die Komplementfixation wird — von Bordet u. Gengou inauguriert — zum Nachweis von Antikörpern benutzt.

Bei der Komplementbindungsreaktion wird das zu prüfende Serum zwecks Ausschaltung eigener Hemmstoffe erhitzt (30 Min. 56°). Danach wird das Antigen gegen das die entsprechenden Antikörper getestet werden sollen, mit dem Komplement (Meerschweinchenserum) zugegeben. Ist der gesuchte Antikörper vorhanden, so wird das Komplement durch Anti-

durch die vorangegangene Virusinfektion diskutiert. Letztlich sind aber Ursache und Wirkungsmechanismus bei der Interferenz genauso unbekannt wie bei der Immunität.

Somit ist es trotz berechtigter Abgrenzung des Superinfektionsschutzes bei der Tuberkulose von der absoluten spezifischen Immunität zur Zeit nicht möglich eine gesicherte Erklärung seiner Ursache zu geben oder eine genügend begründete Umordnung der bestehenden Begriffe zu vollziehen.

Die passive Immunisierung

ist auf natürlichem Wege möglich oder künstlich durch Antikörper-Gabe zu vermitteln.

Eine natürliche passive Immunisierung tritt in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft durch diaplazentar von der Mutter auf das Kind übergehende Antikörper ein. Ob die mütterlichen Schutzstoffe via Allantois — Plazenta oder über das Chorion laeve in die Amnionflüssigkeit und damit zum Kind gelangen, wofür neuere Untersuchungen (29) zu sprechen scheinen, ist nicht geklärt. Außerdem werden post partum geringere Mengen Antikörper durch das Kolostrum der Mutter übertragen. Die Kolostrumantikörper sind für den menschlichen Säugling, der ja ein Antikörperdepot mit auf die Welt bekommt, weniger wichtig als für manche Tiere wie Pferd, Rind, Schwein u. a. Bei diesen Tieren werden diaplazentar keine Antikörper übertragen. Auch beim Menschen gehen auf diesem Wege nicht alle Schutzstoffe über. Diphtherieantitoxin als Tiereserum der Mutter verabfolgt, passiert die Plazenta anscheinend nicht. Dagegen wird das homologe, infolge Infektion oder Impfung von der Mutter aktiv gebildete Antitoxin auf das Kind übertragen (29). Im Kaninchenversuch wurde die verzögerte Plazentapassage von heterologem Gammaglobulin gegenüber homologem Gammaglobulin festgestellt (30).

Die diaplazentare Transmission von Diphtherie- und Tetanusantitoxin, Typhusagglutininen, Bakterolyseinen, Komplementbindenden Antikörpern, Hamolyseinen und Präzipitinen ist beim Menschen nachgewiesen worden. Dabei ist beachtenswert, daß bei Frühgeborenen unter 1200 g wesentlich weniger Diphtherieantitoxin im Blute zu finden war als bei größeren Frühgeborenen und reiferen Kindern. Manche Untersucher fanden im Nabelschnurblut der Letztgenannten sogar einen höheren Antikörpertiter als im Blute der Mutter. Spätestens nach wenigen Monaten sind die passiv erworbenen Antikörper aus dem kindlichen Blut verschwunden, zumindest so weit abgebaut (vgl. S. 29 u. 56), daß eine aktive Schutzimpfung gegen Diphtherie und Tetanus nicht ungünstig beeinflusst wird.

Die künstliche passive Immunisierung kann durch homologe Blut, Serum oder Gammaglobulinübertragung oder durch Tiereserumgaben vorgenommen werden. Die Immunsera werden entsprechend ihrem Charakter bekanntlich auch therapeutisch bei Erkrankung oder stattgehabter Infektion und Intoxikation eingesetzt. Sie werden laufend staatlich auf Reinheit, Antikörper bzw. Antitoxingehalt geprüft (S. 32). Das aus Venen und Retroplazentarblut gewonnene Gammaglobulin (Behringwerke) unterliegt der laufenden Kontrolle des Antikörpergehaltes gegen die drei Poliomyelitistypen und des Antitoxingehaltes gegen Diphtherie und Tetanus.

Das ist z. B. nicht im gleichen Maße bei der Tuberkulose und nach Tuberkulose schutzimpfung möglich. Mangels klarer Vorstellungen wurde von relativer Immunität gesprochen. Weil der damit gemeinte Superinfektionsschutz wie auch der bei der Lues nach Ansicht mancher Forscher auch bei Viruskrankheiten (40) auf die Dauer des Bestehens der natürlichen oder künstlichen Infektion beschränkt ist, sagt die Bezeichnung *Infektionsimmunität* mehr aus. Sie äußert sich in der Hemmung nachfolgender Infektionen solange die Primärinfektion besteht.

Allerdings zeigten uns Meerschweinchenversuche, in denen die Tuberkuloseinfektion nach INH Streptomycin Behandlung ausgeheilt war, daß der Superinfektionsschutz auch dann noch bestand, wenn der Tuberkulin- und BCG-Test wiederholt negativ und die biologische Ausheilung der Tuberkulose eingetreten war. Das steht wiederum im Einklang damit, daß tierische Zellen, die *in vivo* mit Antigenen in Kontakt gelangten, nach weiterer Zellkultur *in vitro* noch über einige Generationen hinweg ihre Reaktionsfähigkeit mit demselben Antigen behielten. Man darf zum mindesten annehmen, daß der Superinfektionsschutz bei der Tuberkulose so lange besteht, wie der Tuberkulin- oder BCG-Test positiv ausfällt.

Um den Superinfektionsschutz bei der Tuberkulose zu deuten und von der Immunität abzugrenzen, wird versucht, das in der Virologie seit 20 Jahren studierte Phänomen der Interferenz gleichartiger oder verschiedener Krankheitserreger erklarend heranzuziehen (25).

Interferenz zwischen Viren heißt, daß durch Viruseinwirkung entstandene Zellreaktionen den üblichen Infektionszyklus einer folgenden Virusinfektion verändern oder ihre charakteristische pathogene Einwirkung verhindern. Bereits 1935 ist von Hoskins (26) festgestellt worden, daß die Injektion einer neurotrophen Variante des Gelbfiebersvirus gegen die wenige Stunden später erfolgende Injektion mit viscerotropem Virus schützt.

Zur gleichen Zeit wurde von Magrassi die Konkurrenz von Virusinfekten beschrieben und von Doerr u. Seidenberg bestätigt. Hierbei handelt es sich um einen umfassenderen Begriff. Man hat das konkurrente Verhalten von Viren untereinander, von Viren zu Bakterien und von verschiedenartigen toten Antigenen beobachtet (35, 43).

In der Tat fehlt bei der Tuberkulose der regelmäßige Antikörpernachweis. Die volle Entwicklung des Superinfektionsschutzes benötigt jedoch einige Wochen und hält jahrelang an, das ist nicht mit den augenblicklichen Vorstellungen von Interferenzwirkung und -dauer in Einklang zu bringen.

Die Wirkung der Interferenz setzt den direkten Virus-Zellkontakt voraus. Wenn wir auch aus eigenen Studien mit markierten Bakterien wissen, daß sie nach künstlicher lokaler Infektion (Intrakutanimpfung) bereits nach Stunden in geringer Menge davon in den gesamten Organismus austreten, so spricht doch die bei künstlicher Infektion bekannte relativ geringe Bakterienzahl gegen die Möglichkeit eines direkten Tuberkelbakterien-Zellkontaktes, der ja für den Interferenzeffekt vorausgesetzt wird.

Nach eigenen Untersuchungen (37) sind wir der Meinung, daß es sich bei der primären Hemmung einer Superinfektion (wie beim Kochschen Phänomen) um eine Überempfindlichkeitsreaktion an den Gefäßen handelt — wie wir sie auch in unseren Studien mit markiertem Tuberkulin fanden (38) — die von der nachfolgenden bakteriziden Immunitätsleistung abzugrenzen ist.

Als Ursache der Interferenzreaktion (die sich als positive und negative Interferenz der Erreger äußern kann) wird eine Änderung der Zellstruktur oder Zelloberfläche

seuchen (z. B. bovine Tuberkulose) oder die Vermeidung der durch Tiere übertragbaren Infektionen (Malaria Toxoplasmose Flecktyphus u. a.) durch hygienische Maßnahmen. Oberstes Gebot ist es, die Verbreitung von Krankheitserregern zu verhüten. Das geschieht durch hygienische, gegebenenfalls mit Unterstützung sanitätspolizeilicher Maßnahmen durch Absonderung, Entkeimung, und Entwesung. Zu diesem Zweck wäre die frühzeitige Erkennung und Erfassung infektiöser Individuen, ob typisch oder atypisch (latent) krank oder inapparent infiziert, wie die Kontrolle von Keimträgern erforderlich. Daß dieses weitgesteckte Ziel trotz der gesetzlichen Maßnahmen und ergänzenden Verordnungen praktisch nicht erreicht werden kann, wird offenbar, wenn man die große Zahl inapparenter Infektionen in Rechnung stellt. Einen Schutz aber auch gegen unbekannte Infektionsquellen zu bieten, ist Aufgabe der aktiven Immunisierung.

Zur Erfüllung der grundsätzlichen Forderungen zum Schutze der Gemeinschaft wie des Einzelnen ist bereits am 30. 6. 1900 das *Reichsgesetz zur Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten* erlassen und 1938 durch die *Verordnung zur Bekämpfung übertragbarer Krankheiten* ergänzt worden. Danach ist folgende Meldepflicht innerhalb 24 Stunden an das zuständige Gesundheitsamt zu erfüllen:

Anzeigepflichtig ist jede Erkrankung und jeder Todesfall und jeder Verdachtsfall von Leprosia Cholera (asiatica) Fleckfieber Pest Typhus Pocken Tollwut (auch Bißverletzung) übertragbarer Kinderlähmung Kindbettfieber bakterieller Lebensmittelvergiftung Paratyphus Typhus übertragbarer Ruhr Tuberkulose (seit 1946 alle Formen aktiver Tuberkulose) Milzbrand Rotz Tulariämie und — nach dem Reichsgesetz vom 3. 7. 1934 RGBl. S. 532 — von Papageienkrankheit.

In der pflichtig ist jede Erkrankung und jeder Todesfall an Diphtherie Keuchhusten Scharlach übertragbarer Gehirnentzündung und Gemütsstarre Bangscher Krankheit Malaria Trachoma Rückfallfieber Trichinose Weilscher Krankheit.

Gemeldet werden muß außerdem jeder Ausscheider von Erregern des Paratyphus Typhus der übertragbaren Ruhr und der bakteriellen Lebensmittelvergiftung.

Die Erfolge der Expositions- und Dispositionsprophylaxe liegen klar zutage. Die Senkung der Allgemeinsterblichkeit ist überwiegend durch das Absinken der Sterblichkeit an Infektionskrankheiten und der Säuglingssterblichkeit erzielt worden, schon vor den unbestreitbaren Erfolgen der Chemotherapie.

Sieht man ab von den schicksalsmäßig und epidemiologisch veränderlichen Abläufen von Infektionskrankheiten und vergleicht ihre Letalität im Jahre 1952 mit der im Jahre 1892 (39), so werden die Erfolge der vielen erzieherischen und gesetzlichen Maßnahmen, die im Rahmen der Expositions- und Dispositionsprophylaxe ergriffen wurden — verbessert durch die Erfolge moderner Therapie — deutlich erkennbar. So starben 1952 nur noch $\frac{1}{2}$ —1% der 1892 an Diphtherie gestorbenen Kinder, der Anteil der Keuchhustenletalität ist gegenüber damals auf 2—6% gesunken. Die Sterblichkeit an Lungentuberkulose beträgt bei den 0 bis 1-jährigen nur noch 2,8%, die der 1 bis 15-jährigen 1,4%, der 15 bis 60-jährigen 7,1% von einer gleichgroßen deutschen Bevölkerungsgruppe vor 60 Jahren.

Der Anteil der Impfungen an der Senkung der Sterblichkeit ist nicht abzugrenzen, da man nicht festlegen kann, wie hoch sich z. B. hierzulande die Pockenletalität ohne aktive Schutzimpfung und die Diphtheriesterblichkeit ohne aktive und passive Immunisierung unter den augenblicklichen Lebensbedingungen beliefe. Der Wirkungsbereich der Schutzimpfungen ist nur durch Untersuchung gleichartiger Gruppen

Reaktion und Wirkung des Antikörpers sind von seiner Beschaffenheit abhängig. Ehrlich (32) schuf zur Erklärung des Wirkungsmechanismus die *Seitenkettentheorie*.

Die Zelle wird ähnlich dem Benzolring als chemisch zusammengesetzter Baustein mit freien Seitenketten betrachtet, die als Rezeptoren wirken und bei Überproduktion in die Körpersäfte abgegeben werden. Rezeptoren erster Ordnung sind Antitoxine, zweiter Ordnung Präzipitine und Agglutinine und dritter Ordnung Lysine und Opsonine. Die Bindung eines Toxins kann an einzelnen, aber auch an alle Zellrezeptoren erster Ordnung (Antitoxin) erfolgen. Werden alle Rezeptoren besetzt, so stirbt die Zelle ab. Erholt sie sich, so folgt eine Überproduktion von Rezeptoren, die als Antitoxine in den Blutkreislauf gelangen. Rezeptoren zweiter Ordnung, die für die Reaktion mit Bakterien in Frage kommen, besitzen eine das Antigen bindende haptophore und eine enzymähnliche zymophore Gruppe.

Die Dauer der passiven Immunisierung kann nur relativ kurz sein, da die applizierten Antikörper und deren Tragersubstanz schnell abgebaut werden, die heterologen schneller als die homologen. Es ist keine Nachbildung zu erwarten, wenn nicht inzwischen eine Infektion oder aktive Schutzimpfung erfolgt ist.

Für die Ausscheidung (clearance) von heterologem Diphtherieantitoxin wird nach passiver Übertragung eine Halbwertszeit von $5\frac{1}{4}$ Tagen angegeben (33). Aus den Studien mit radioaktiv markiertem Gammaglobulin ist bekannt, daß etwa die Hälfte nach 15 Tagen post injectionem abgebaut ist und daß sich nach 4 Wochen nur noch Spuren davon im Blute nachweisen lassen. Man darf also nach der künstlichen passiven Immunisierung mit einer durchschnittlichen Wirkungsdauer von 3—4 Wochen rechnen.

Die gleichzeitig durchgeführte passive Immunisierung und aktive Schutzimpfung wird als *Simultanimpfung* bezeichnet. Hierbei wird die passive Übertragung der sofort zur Verfügung stehenden Schutzstoffe mit der aktiven Bildung von langdauernd erhaltenbleibenden Antikörpern kombiniert. Sie kommt mehr in der Tiermedizin als beim Menschen zur Anwendung, hier besonders bei der Tetanusprophylaxe.

Die Impfprophylaxe im Rahmen der Bekämpfung von Infektionskrankheiten

Zum Schutz gegen Infektionskrankheiten dienen die Dispositions- und Expositionsprophylaxe. Schutzimpfungen durch künstliche aktive wie passive Immunisierung sind nur als Teil der allgemeinen Dispositionsprophylaxe zu betrachten. Die Dispositionsprophylaxe umschließt alle Maßnahmen, die zur Förderung der natürlichen Resistenz und Infektionsabwehr beitragen.

Keine der übrigen Maßnahmen, die der Begünstigung des Infektionsschutzes einer Gemeinschaft oder des Einzelnen wie der Bekämpfung jeglicher die Disposition erhöhenden Einwirkung dienen können, verliert durch die Impfprophylaxe an Bedeutung.

Ebenfalls unberührt bleibt die Notwendigkeit einer wirksamen Expositionsprophylaxe. Hierzu gehört auch die Bekämpfung der für die Menschen infektiösen Tier

suchen (z. B. bovine Tuberkulose) oder die Vermeidung der durch Tiere übertragbaren Infektionen (Malaria Toxoplasmose Flecktyphus u. a.) durch hygienische Maßnahmen. Oberstes Gebot ist es, die Verbreitung von Krankheitserregern zu verhüten. Das geschieht durch hygienische gegebenenfalls mit Unterstützung sanitätspolizeilicher Maßnahmen durch Absonderung, Entkeimung und Entwesung. Zu diesem Zweck war die frühzeitige Erkennung und Erfassung infektiöser Individuen, ob typisch oder atypisch (latent) krank oder inapparent infiziert, wie die Kontrolle von Keimträgern erforderlich. Daß dieses weitgesteckte Ziel trotz der gesetzlichen Maßnahmen und ergreifenden Verordnungen praktisch nicht erreicht werden kann, wird offenbar, wenn man die große Zahl inapparenter Infektionen in Rechnung stellt. Einen Schutz aber auch gegen unbekannte Infektionsquellen zu bieten, ist Aufgabe der aktiven Immunisierung.

Zur Erfüllung der grundsätzlichen Forderungen zum Schutze der Gemeinschaft wie des Einzelnen ist bereits am 30. III. 1900 das *Reidugesetz zur Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten* erlassen und 1938 durch die *Verordnung zur Bekämpfung übertragbarer Krankheiten* ergänzt worden. Danach ist folgende Meldepflicht innerhalb 24 Stunden an das zuständige Gesundheitsamt zu erfüllen:

Anzeigepflichtig ist jede Erkrankung und jeder Todesfall und jeder Verdachtsfall von Lepra Cholera (anastica) Fleckfieber Pest Gelbfieber Pocken Tollwut (auch Bißverletzung) übertragbarer Kinderlähmung Kindbettfieber bakterieller Lebensmittelvergiftung Paratyphus Typhus übertragbarer Ruhr Tuberkulose (seit 1918 alle Formen aktiver Tuberkulose) Milzbrand Rote Tularämie und — nach dem Reichsgesetz vom 3. I. 1934 (RGBl. S. 393) — von Papageienkrankheit.

Anzeigepflichtig ist jede Erkrankung und jeder Todesfall an Diphtherie Keuchhusten Scharlach übertragbar e Gehirnentzündung und Genickstarre Bangdarmkrankheit Malaria Trachoma Rückfallfieber Trenchnose Weilsche Krankheit.

Gemeldet werden muß außerdem jeder Ausscheider von Erregern des Paratyphus Typhus der übertragbaren Ruhr und der bakteriellen Lebensmittelvergiftung.

Die Erfolge der Expositions- und Dispositionsprophylaxe liegen klar zutage. Die Senkung der Allgemeinsterblichkeit ist überwiegend durch das Absinken der Sterblichkeit an Infektionskrankheiten und der Säuglingssterblichkeit erzielt worden, schon vor den unbestreitbaren Erfolgen der Chemotherapie.

Sieht man ab von den schwachsalsmäßig und epidemiologisch veränderlichen Ab-
läufen von Infektionskrankheiten und vergleicht ihre Letalität im Jahre 1952 mit der im Jahre 1892 (39), so werden die Erfolge der vielen erzieherischen und gesetzlichen Maßnahmen, die im Rahmen der Expositions- und Dispositionsprophylaxe ergriffen wurden — verbessert durch die Erfolge moderner Therapie — deutlich erkennbar. So starben 1952 nur noch 1—1½% der 1892 an Diphtherie gestorbenen Kinder, der Anteil der Keuchhustenletalität ist gegenüber damals auf 2—6% gesunken. Die Sterblichkeit an Lungentuberkulose beträgt bei den 11 bis 15jährigen nur noch 2,8%, die der 1 bis 15jährigen 1,4%, der 15 bis 60jährigen 7,1% von einer gleichgroßen deutschen Bevölkerungsgruppe vor 60 Jahren.

Der Anteil der Impfungen an der Senkung der Sterblichkeit ist nicht abzugrenzen, da man nicht festlegen kann, wie hoch sich z. B. hierzulande die Pockenletalität ohne aktive Schutzimpfung und die Diphtheriesterblichkeit ohne aktive und passive Immunisierung unter den augenblicklichen Lebensbedingungen beläuft. Der Wirkungsbereich der Schutzimpfungen ist nur durch Untersuchung gleichartiger Gruppen

Reaktion und Wirkung des Antikörpers sind von seiner Beschaffenheit abhängig. Ehrlich (32) schuf zur Erklärung des Wirkungsmechanismus die *Seitenkettentheorie*.

Die Zelle wird ähnlich dem Benzolring als chemisch zusammengesetzter Baustein mit freien Seitenketten betrachtet die als Rezeptoren wirken und bei Überproduktion in die Körpersäfte abgegeben werden. Rezeptoren erster Ordnung sind Antitoxine, zweiter Ordnung Präzipitine und Agglutinine und dritter Ordnung Lysine und Opsonine. Die Bindung eines Toxins kann an einzelne, aber auch an alle Zellrezeptoren erster Ordnung (Antitoxin) erfolgen. Werden alle Rezeptoren besetzt, so stirbt die Zelle ab. Erholt sie sich, so folgt eine Überproduktion von Rezeptoren, die als Antitoxine in den Blutkreislauf gelangen. Rezeptoren zweiter Ordnung, die für die Reaktion mit Bakterien in Frage kommen, besitzen eine das Antigen bindende haptophore und eine enzymähnliche zymophore Gruppe.

Die *Dauer der passiven Immunisierung* kann nur relativ kurz sein, da die applizierten Antikörper und deren Tragersubstanz schnell abgebaut werden, die heterologen schneller als die homologen. Es ist keine Neubildung zu erwarten, wenn nicht inzwischen eine Infektion oder aktive Schutzimpfung erfolgt ist.

Für die Ausscheidung (clearance) von heterologem Diphtherieantitoxin wird nach passiver Übertragung eine Halbwertszeit von $5\frac{1}{4}$ Tagen angegeben (33). Aus den Studien mit radioaktiv markiertem Gammaglobulin ist bekannt, daß etwa die Hälfte nach 15 Tagen post injectionem abgebaut ist und daß sich nach 4 Wochen nur noch Spuren davon im Blute nachweisen lassen. Man darf also nach der künstlichen passiven Immunisierung mit einer durchschnittlichen Wirkungsdauer von 3—4 Wochen rechnen.

Die gleichzeitig durchgeführte passive Immunisierung und aktive Schutzimpfung wird als *Simultanimpfung* bezeichnet. Hierbei wird die passive Übertragung der sofort zur Verfügung stehenden Schutzstoffe mit der aktiven Bildung von langdauernd erhaltenbleibenden Antikörpern kombiniert. Sie kommt mehr in der Tiermedizin als beim Menschen zur Anwendung, hier besonders bei der Tetanusprophylaxe.

Die Impfprophylaxe im Rahmen der Bekämpfung von Infektionskrankheiten

Zum Schutz gegen Infektionskrankheiten dienen die Dispositions- und Expositionsprophylaxe. *Schutzimpfungen durch künstliche aktive wie passive Immunisierung sind nur als Teil der allgemeinen Dispositionsprophylaxe zu betrachten.* Die Dispositionsprophylaxe umschließt alle Maßnahmen, die zur Förderung der natürlichen Resistenz und Infektionsabwehr beitragen.

Keine der übrigen Maßnahmen, die der Begünstigung des Infektionsschutzes einer Gemeinschaft oder des Einzelnen wie der Bekämpfung jeglicher die Disposition erhöhenden Einwirkung dienen können, verliert durch die Impfprophylaxe an Bedeutung.

Ebenfalls unberührt bleibt die Notwendigkeit einer wirksamen *Expositionsprophylaxe*. Hierzu gehört auch die Bekämpfung der für die Menschen infektiösen Tier

- 11 Pillemer u Mitarb Science 120 279 1954 u 122, 545 1955
- 12 Larson D L u Tomlinson L J J Laborat Clin Med 39 129 1952
- 13 Ramon C Compt rend. Soc Biol 100 457 1959 101 35 1950 u 106 1104 1951
- 14 Menkin V J Laborat Clin Med 48 423 1955 u Science 123 557 1956
- 15 Pauling L J Amer Chem Soc 62 2643 1940
- 16 Fagraus A Behringwerk Mitt 30 1 1955
— Klin Wschr 1957 315
- 17 Finch W E u Mitarb J Exper Med 76 335 1912
— J Exper Med 90 157 1949
- 18 Bruton O C Pediatrics 9 722 1952
- 19 Hartley P Brit J Exper Path 16 469 1935
- 20 Vahlquist B 6 Internat Kongr f Padiatrie Zürich 1950
- 21 Blagoweschensky N Rev Immunol 4 161 1953
- 22 Fidler M u Eibl H Zschr Hyg 139 132 1953
- 23 Bordet J u Gengou M Ann Inst Pasteur 15 289 1901
- 24 Dubos R J u Schäfer R J J Exper Med 101 53 1956
- 25 Freerksen E Tubarzt 11 65 1957
- 26 Hoskins M Amer trop Med 15 675 1955
- 27 Horstfall F L u Mc Carthy M J Exper Med 85 623 1947
- 28 Burrows W Elliot M E u Havens I J Infect Dis 61 261 1947
- 29 Parish H J Brit med J 1951 1164
- 30 Cohen S G J infect Dis 8, 291 1950
- 31 Greenberg G u Flemin D S J pediatr 39 672 1951
- 32 Ehrlich P Dtsch med Wschr 1898 597
- 33 Dost F H Klin Wschr 1949 57 (Tab III)
- 34 Kleinschmidt H Regensb Jahrb Ärztl Fortbildg 5 1 1956
- 35 Dorr R u Seidenberg S Z Hyg 119 135 1937
- 36 Murray R u Diefenbach W C L Proc Soc Exper Biol Med 84 230 1953
- 37 Spieß H u Poppe H Klin Wschr 1954 186
- 38 Spieß H Klin Wschr 1956 1090
- 39 Rodevald B Ärztl Mitt 42 4 1957
- 40 Rivers T M Viral u Rickettsial Infections of Man 2 Auflage 1952
- 41 Moro E u Keller W Klin Wschr 1955 1
- 42 Gädeke R Zschr Kinderh 76 251 1955
- 43 Gunther O Dtsch med Wschr 1956 1027 u 1056

geimpfter und ungeimpfter Personen abzugrenzen das soll in kritischer Beurteilung der Ergebnisse in den folgenden Kapiteln versucht werden

Eine wirksame Impfprophylaxe vermag aber nicht nur zu der erstrebenswerten weiteren Senkung der Sterblichkeit an Infektionskrankheiten beizutragen Zu ihren Aufgaben gehört auch die Senkung der Morbidität die Verhütung oder zumindest Abschwächung der Erkrankung das heißt die Vermeidung oder Verkürzung des Krankheitsalters

Sterbefälle von ausgewählten Infektionskrankheiten 1955 (Bundesgebiet)

Todesursache	1955				darunter unter 15 Jahre			
	mannl	weibl	insges	auf 10000 der Bevolk	mannl	weibl	insges	auf 10000 der Bevolk
Diphtherie	89	99	188	0 04	73	77	150	0 1
Tetanus	112	88	200	0 04	30	26	56	0 1
Scharlach	22	24	46	0 01	18	23	40	0 04
Keuchhusten	194	204	398	0 1	191	203	394	0 4
Tuberkulose insgesamt	6783	3256	10039	2 0	163	120	283	0 3
darunter Tbc der Atmungsorgane	6237	2855	8992	1 8	49	36	84	0 1
Typhus abdominalis	31	61	92	0 02	1	2	3	0 00
Paratyphus	22	39	61	0 01	4	3	7	0 01
Tollwut	—	—	—	—	—	—	—	—
Masern	111	90	201	0 04	108	88	196	0 2
Polioomyelitis	127	116	243	0 05	61	55	116	0 1

nach Angaben des statistischen Bundesamtes

Die Senkung der Sterblichkeit ist in den vergangenen 60 Jahren bei den meisten Infektionskrankheiten beachtlich und zunehmend auch in den weniger entwickelten Ländern festzustellen Daß aber auch heute noch alle Bemühungen um die Erhaltung und Förderung einer wirksamen Expositions und Dispositionsprophylaxe einschließlich der Schutzimpfungen lohnens und wünschenswert erscheinen mögen nicht nur die Zahlen in den folgenden Kapiteln sondern auch die noch immer reduzierbare Sterblichkeit bei Infektionskrankheiten bezeugen

Schrifttum

- 1 Busson H Prophylaxe u Therapie der Infektionskrankheiten u Idiosynkrasien mit spezifischen u unspezifischen Mitteln Wien 1932
- 2 Schulz M Impfung Impfgesellschaft und Impftechnik Berlin 1891
- 3 Jenner Edw An enquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae "Zit nach "
- 4 Behring E u Kitasato E Dtsch med Wschr 1890 1113
- 5 Zimmermann W Dtsch med Wschr 1957 853
- 6 Gowen J W Amer Rev Microbiol 2 215 1948
- 7 Schmidt H Fortschritte der Serologie 2 Auflage Darmstadt 1955
- 8 Behring E Zschr Hyg 6 117 1889 u 12, 1 1892
- 9 Wright A E u Douglas S R Proc Roy Soc Biol 72, 364 1903
- 10 Neufeld F u Rumpau W Dtsch med Wschr 1901 1458
— Zschr Hyg 11 333 1905

zu erreichen. Das war erst durch Herstellung des Diphtherietoxoids möglich. *Glenny* (23) und *Ramon* (70) stellten zu Beginn der 20er Jahre fest, daß es durch Verwendung von Formaldehyd gelang, die Giftwirkung des Diphtherietoxins aufzuheben, den Immunisierungseffekt jedoch zu erhalten. *Ramon* (70) für das entgiftete Toxin vorgeschlagene Name *Anatoxin* wurde zwar in allen romanischen Ländern eingeführt, hat aber den Nachteil, in Schrift und Sprache mit Antitoxin verwechselt zu werden. So entschloß man sich im englischen und deutschen Sprachraum, die Bezeichnung *Toxoid* zu wählen. *Ehrlich* (16) bezeichnete damit bereits ein durch Schwefelkohlenstoff entgiftetes Toxin.

Die aktive Immunisierung gegen Diphtherie

Experimentelle Grundlagen

Wenn wir mit einer aktiven Immunisierung vorwiegend den Säuglingen und Kleinkindern, aber auch Schulkindern und Erwachsenen möglichst ohne Risiko eine mit hoher Letalität belastete Erkrankung wie die Diphtherie ersparen wollen, so müssen wir zugestehen, daß sich bei der Impfung im Körper Reaktionen abspielen, wie sie in qualitativ gleicher Weise auch bei der entsprechenden Infektionskrankheit vor sich gehen. Da wir eine antitoxische Immunität erreichen wollen, also eine Unempfindlichkeit gegen die Gifte der Diphtheriebakterien, muß sich unser Augenmerk zunächst auf das bakterielle Toxin richten. Dabei wird in unserem Falle seine Bedeutung für die Pathogenese der Diphtherie vernachlässigt werden können, jedoch sein Antigencharakter und seine veränderte Form — das Toxoid — zu besprechen sein. Chemische Zusammensetzung, Angriffspunkt im Körper und pharmakologische Wirkungsweise sind theoretisch und praktisch äußerst wichtig.

Nach den Untersuchungen von *McLeod* und Mitarbeitern (49) hatte man eine bakteriologische Typeneinteilung der Diphtheriebakterien in 3 Stämme vorgenommen, die als *gravis*, *intermedius* und *mitis* bezeichnet wurden. Dadurch sollte eine feste Beziehung zum klinischen Bilde der Diphtherie ausgedrückt werden. Wo der *Gravis* Stamm vorherrschte, war die Sterblichkeit groß; hypertoxische Erkrankungen traten häufig auf. Wurde vornehmlich der *Intermedius* Stamm gefunden, so trat eine weniger toxische Form der Erkrankung auf. In Gebieten mit *Mitis* Stamm zeigten sich nur wenig hypertoxische Fälle; die Sterblichkeit war gering.

Man nahm zunächst an, daß sich diese typischen Stämme durch die gebildete Toxinmenge und durch die Art des produzierten Toxins unterscheiden. Es erwies sich jedoch in Laboratoriumsversuchen, daß die drei Haupttypen des *Corynebacterium diphtheriae*, die von Menschen isoliert wurden, im allgemeinen schlechte Toxinbildner waren. Der im Laboratorium meistens verwendete gute Toxinbildner *Park Williams* Nr. 8, der ursprünglich bei einer sehr leichten Diphtherie-Erkrankung isoliert worden war, erzeugt nach den Untersuchungen von *O'Meara* (55) ein Toxin, das nicht völlig identisch mit dem im Körper gefundenen ist. Nach eingehenden Untersuchungen unterschied *O'Meara* (55) 2 Substanzen des Diphtherietoxins. Den Bestandteil, der für die Meerschweinchen tödlich wirkt und im Toxin des *Park Williams* Stammes überwiegt, nannte er Substanz A; den 2. Bestandteil, der in salzlosunhaltigen Extrakten der „*Gravis* Stämme“ überwiegt, bezeichnete er mit

DIE DIPHTHERIESCHUTZIMPFUNG

von H. Wiesener

Geschichtliche Entwicklung

Nachdem durch Löffler (51) 1884 der Diphtherie-Erreger entdeckt worden war und sich bald eine große Zahl gesunder Bazillenträger erkennen ließ war von Behring (6) der erste der die bisher geübte Expositionsprophylaxe als ungenugend erklärte und nach neuen Wegen zur Bekämpfung der Diphtherie suchte. Ihm war bei experimentellen Untersuchungen aufgefallen daß Jodoform in faulnisfähiger Substanz den Faulnisprozeß verhieltete und im tierischen Organismus eine Heilwirkung entfaltete ohne im Reagenzglas die Erreger abzutöten. Auch diphtherieinfizierte Meerschweinchen behandelte er an der Infektionsstelle mit Jodoform und stellte fest daß die Tiere die Infektion überstanden ohne daß die Krankheitserreger zugrunde gingen. Verwendete er zur Immunisierung mit Jodnatriumchlorid vorbehandelte Kulturen und führte die Prüfinfektion mit unbehandelten Bakterienkulturen durch so ließ sich bei den Tieren eine hochgradige Immunität nachweisen. Im Blutserum derartig immunisierter Laboratoriumstiere fand er Substanzen die das Diphtheriegift unschädlich machten.

So sehr von Behring von der Anwendung eines gereinigten antitoxinhaltigen Serums auch für die präventive Diphtherieschutzimpfung einen Fortschritt erwartete zweifelte er doch nicht daran daß als einziges Mittel gegen die Verbreitung der Diphtherie nur eine aktive Immunisierung in Frage komme. Ihm schwebte dabei als Vorbild eine Impfung nach Art der Vakzination gegen Pocken vor.

Zunächst wurde jedoch nach der Entdeckung des Diphtherieserums (1890) diese Frage wegen relativ geringer Diphtherie Morbidität nicht diskutiert. Erst als 1911 die Zahl der Erkrankungen wieder zunahm und schwere Formen der Diphtherie sich häuften wurde die Ausarbeitung einer aktiven Immunisierung in Angriff genommen.

1912 führte bereits Kleinschmidt (44) an der Kinderabteilung der medizinischen Klinik in Marburg die ersten Impfungen durch. 1913 teilte von Behring (6) mit daß es ihm gelungen sei durch 1—2 Injektionen des aus Toxin Antitoxingemisch bestehenden Impfstoffes (T A Impfstoff) ohne störende Allgemeinreaktion einen beachtlichen Antitoxintiter im Blut von Kindern zu erreichen.

Drei Möglichkeiten ergaben sich bei der Verwendung dieses T A Diphtherie Schutzmittels. Das T A Gemisch konnte unterneutral sein und einen Überschuß an freiem Toxin „die Giftspitze“ enthalten es konnte streng neutral sein oder sogar einen Überschuß von Antitoxin enthalten.

Allen Präparaten dieser Art kommt heutzutage keine praktische Bedeutung mehr zu vielmehr versucht man durch Depotimpfstoffe eine Verlängerung der Immunisierungszeit

Impfstoffe

Soll der Körper zur eigenen Antitoxinbildung angeregt werden so bedienen wir uns heutzutage nicht des Toxins sondern des ungefährlichen Toxoids. Im lebenden Organismus kann das Toxin nur durch ein spezifisches Antitoxin entgiftet werden. Verfügt der Körper über ausreichende Mengen Diphtherie-Antitoxin sei es durch diaplazentare Übertragung durch stille Fütterung oder Schutzimpfung so sind Kinder oder Erwachsene gegen die Wirkung des Toxins geschützt.

Zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie kommen mehrere Möglichkeiten in Betracht. Zunächst erschien eine Immunisierung mit verdünntem Diphtherietoxin durchaus möglich wie dies Schol. (94) gezeigt hat. Wegen der schwierigen individuell verschiedenen Dosierung und der Gefahrenquelle wurde dieser Weg schnell verlassen. Die Toxin-Antitoxin-Gemische wie sie bereits Behring (6) verwandte sind oben besprochen. Bei der Herstellung dieser Impfstoffe war die Neigung der Toxin-Antitoxin-Bindungen mit der Zeit fester zu werden zu berücksichtigen. Das muß ebenfalls bei der Anwendung antitoxischer Sera in Rechnung gestellt und bei der Behandlung der Diphtherie beachtet werden. Mit der Bezeichnung Avidität = Gier wird dabei die Festigkeit der Antitoxin-Toxin-Bindung betont (52, 23, 75). Ein gieriges Antitoxin geht eine feste Verbindung mit dem Toxin ein, ein nicht gieriges verbindet sich dagegen nur locker. Als Maßstab für die Avidität eines Antitoxins gilt das Verdunnungsverhältnis. Bei gierigen Seren ergibt der Endpunkt der Titration den gleichen Wert für die Antitoxineinheiten, ob es sich nun um ein verdünntes oder unverdünntes Gemisch handelt. Manchmal läßt sich sogar ein höherer Wert in verdünnten als in unverdünnten Gemischen feststellen.

Jede Immunisierung mit diesen Präparaten setzt aber ihre Dissoziationsfähigkeit voraus. Andererseits war es wegen der Giftigkeit des Toxins nicht möglich die Toxinmenge in der Impfstoffdosis zu erhöhen. Die Toxin-Antitoxin-Flockung ein Vorgang bei dem Diphtherietoxin einerseits und Antitoxin andererseits durch Fällung vereint werden, stellte einen weiteren Fortschritt dar (23, 63, 75). Der Vorteil dieser Impfstoffe lag in der Depotwirkung und der guten Verträglichkeit. Ihr Nachteil mußte in einer langsamen Immunisierung und Sensibilisierung gegen Pferdeserum gesehen werden. Erst durch Einführung des völlig entgifteten Toxins Toxoid oder Anatoxin genannt gelang der entscheidende Fortschritt.

Zu seiner Herstellung ist ein hochwertiges Toxin erforderlich, das im allgemeinen aus Kulturen gereinigter Stämme (Park Williams Nr. 8) auf Nährbouillon besonderer Herstellung gewonnen wird. Das nach Filtration solcher Kulturen erhaltene Rohtoxin hat meistens eine Wertigkeit von 30 LE/ccm (Erklärung s. S. 18) und mehr. Nach Zusatz von Formal und bei einer Temperatur von 39 bis 40° C wird innerhalb von ca. 4 Wochen das Rohtoxin in das Rohtoxoid überführt. Es entsteht dabei kein abgeschwächtes sondern ein völlig entgiftetes Toxin (92). Bei weiterer Reinigung des Toxoids sollen nicht nur Bouillonstoffe sondern soweit möglich auch das Diphtheriebakterienereiß entfernt werden. Die Bedeutung von Begleitstoffen hat zuerst Ramon (75) erkannt, der z. B. seinem Anatoxin (= Toxoid) Tapioca beigemischte. Dadurch kam es zu gesteigerter Antikörperbildung im menschlichen und tierischen

Substanz B Die Substanz B wirkt als Kapillargift und fordert die Ausbreitung von Substanz A im Gewebe

Das klassische Toxin zur Gewinnung und Prüfung von Diphtherie Antitoxin wies einen überraschend hohen Anteil A gegenüber B auf. Andererseits hatte der Toxintyp der hyper toxischen Krankheitsbilder hervornef einen sehr hohen Anteil von Substanz B im Verhältnis zu Substanz A. Beide Stoffe sind Antigene. Daher enthält nach dieser Hypothese das übliche Serum viel Antitoxin gegen die A und wenig Antitoxin gegen die B Substanz. Das Meerschweinchen erwies sich als relativ resistent gegen das B Toxin gewisse Kinder erschienen jedoch dafür in hohem Maße empfindlich zu sein.

Das von den Diphtherie Bakterien gebildete Toxin fassen wir als reines Exotoxin auf da es bei geeigneten Wachstumsbedingungen in das flüssige Medium abgegeben wird (11). Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen muß angenommen werden daß die Toxinbildung ein aktiver Sekretionsvorgang lebender Diphtheriebakterien ist der durch eine Reihe z T noch unbekannter Faktoren gesteigert werden kann. Zugabe von Glukose Maltose Natrium Azetat Zystein Eisen Kupfer Mangan und Zink ist geeignet die Toxinausbeute zu steigern (72, 67, 64, 59). Auch eine richtige Belüftung scheint wichtig zu sein (84). Für die Praxis bleibt es dabei wesentlich ein biologisch möglichst hochwertiges Toxin für die Serum und Impfstoffherstellung zu gewinnen während die Erforschung der Toxinnatur zur Vorbedingung hatte ein chemisch möglichst reines Toxin zu gewinnen.

Mit der Bestimmung der kleinsten Giftmenge der *Dosis letalis minima* (Dlm) die ein Meerschweinchen tötet, ist zunächst der Giftwert gegeben. Eaton (15), Pope u. Steiens (72) konnten gereinigte Toxine herstellen die im organischen Trockenrückstand der Toxinlösung 13–16% N aufwiesen. Auf die Trockensubstanz bezogen betrug die Dlm im aktivsten Präparat 0,0001 mg auf ein 200 g schweres Meerschweinchen oder 0,0001 mg/kg. Im gewöhnlichen Diphtherietoxin dem keimfreien Filtrat einer 8 bis 10 tagigen Diphtherie Bouillon Kultur hat man aus dem Roh toxin eine Substanz isolieren können die im weentlichen hitze koagulables Protein darstellt und ein Molekulargewicht von 70 000 besitzt (87). Das Volumen der Dlm im Roh toxin betrug etwa 0,005 ccm. Wesentlich bleibt für die Wertung eines Toxins die Tatsache daß alle bisher von Diphtheriebakterien erhaltenen Toxine durch das Standard antitoxin (konventionell vereinbarte Antitoxin Einheit in Trockenform) neutralisiert werden konnten.

Diphtherietoxin wie auch Toxoid werden heute nicht nur durch den Tierversuch am Meerschweinchen sondern auch durch die spezifische Präzipitation (Lf Wert) gemessen. In vitro läßt sich diese Bindungsfähigkeit durch eine Flockung darstellen die zwischen dem in Lösung befindlichen Toxin und Antitoxin auftritt. Dabei wird mit Lf (Limes Flockung) die Mindestmenge Toxin bezeichnet die unter geeigneten Bedingungen mit einer Antitoxineinheit eine optimale Flockung bewirkt (92). Ein Lf/ccm Toxin ist demnach diejenige Menge Toxin in einem ccm die mit einer Antitoxineinheit eine neutrale zur Präzipitation führende Mischung ergibt.

Dieser Lf Wert läßt sich auch auf den Stickstoff der Trockensubstanz beziehen. Zunächst hatte man ein Diphtherietoxin mit 2,00 Lf/mg N als rein angesprochen. Neuerdings stellte Pope (72) jedoch ein Toxin mit 3300 Lf/mg N her das mit Antitoxin im Oudinschen Diffusionstest nur eine einzige Antigen Antikörper Reaktionsbande zeigte. Schließlich gelang es auch das Antitoxin soweit zu reinigen daß die Flockungzone bis zum Äquivalenzpunkt verschwand. Bei 211 000 AE/g Protein wurde mit gereinigtem Toxin in vitro keine Präzipitation erzielt. Der Äquivalenzpunkt kann daher in diesem Falle nur durch den Tierversuch ermittelt werden. An einem von Northrop (65) gereinigtem Antitoxin von 140 000 AE/g Protein wurde durch Rothen (79) ein Molekulargewicht von etwa 90 000 festgestellt. Bei der Elektrophorese in m/15 Veronal Puffer vom pH 7,3 betrug die Wanderungsgeschwindigkeit $\mu \approx -0,4 \times 10^{-4}$ (für Gammaglobulin charakteristisch).

mit geringen Mengen des Impfstoffes (0,5 bis 1,0 ccm) erzielen lassen wenn zweimal im Abstand eines Monats geimpft wird. Die Haltbarkeit des Impfstoffes sollte wenigstens 1 Jahr und mehr betragen. Wegen der notwendigen Massenproduktion müssen alle Zusätze zur Herstellung von Impfstoff leicht und schnell erreichbar sein. Schließlich sollte die Sicherheit für einheitliche und reproduzierbare Ergebnisse bestehen. Diese Forderungen sind durch die ersten fünf aufgeführten Impfstoffe erfüllt. Die Hoffnung, nur mit einer Injektion von Impfstoff generell eine genügend hohe und lange Immunität zu erreichen, hat sich allerdings nicht bestätigt. Zwar gibt es zahlreiche Kinder und Erwachsene, bei denen durch eine einzige Injektion Krankheitschutz hervorgerufen wird, doch kann man im allgemeinen nicht auf den guten Erfolg von mehreren Impfungen verzichten. Für Massenimpfungen sind 2 Injektionen im Abstand von 4 Wochen als Mindestforderung anzusehen (s. a. Kap. Impfstoffkombination).

Bei der schon besprochenen Entwicklung von verschiedenen Impfstoffen machte es sich anfangs störend bemerkbar, daß der Arzt neben hochwertigen auch minderwertige oder völlig wertlose Impfstoffe in die Hand bekam, da es keine brauchbare Methode zur Messung der Schutzkraft von Diphtherie Impfstoffen gab. Es stellte sich heraus, daß durch die Feststellung des Antigengehaltes mittels Lf-Wert der Immunisierungseffekt nicht zu beurteilen war. Dies gilt besonders für Adsorbatimpfstoffe, bei denen aus technischen Gründen der Lf-Wert des fertigen Präparates nicht mehr meßbar ist.

So bedeutet die Einführung von Schutz-einheiten durch Prigge (73) einen großen Fortschritt, weil mit seinem Verfahren die Wirksamkeit durch den Tierversuch ermittelt wurde. Dabei wird die Schutzkraft des zu beurteilenden Impfstoffes mit der Schutzkraft eines als Maßpräparat dienenden Standardantigens gemessen. Die Messungsergebnisse am Tier (Überlebensrate, mittlerer Antitoxintiter) stimmen mit den am Menschen erzielten Impferfolgen überein. So bildet der im Tierversuch ermittelte Schutzwert die Grundlage für die Dosierung der Diphtherie Impfstoffe beim Menschen.

In Deutschland dürfen nur solche Präparate Verwendung finden, deren Gehalt an Schutz-einheiten (SE) staatlich geprüft worden ist. Nach langjährigen Untersuchungen über den Einfluß des Verdünnens oder Konzentrierens eines Impfstoffes mit konstanten Antigenmengen wurde festgestellt, daß weder durch Zusatz indifferenten Flüssigkeit (Phys. Kochsalzlosung, Pufferlosung) noch durch Einengung bis zur völligen Trocknung und nachfolgender Wiederauflösung die Wirksamkeit einer bestimmten Impfstoffmenge irgendwie beeinflusst wurde. Die Wirksamkeit einer gegebenen Antigenmenge ist also vom Volumen unabhängig.

Nachdem sich gezeigt hatte, daß der Immunisierungseffekt eines Impfstoffes erheblich durch Aktivatorien gesteigert werden konnte, war zu klären, welche Beziehungen zwischen der Wirksamkeit des Impfstoffes und der Aktivatorkonzentration bestanden. Dabei fand Pr_{bce} (3), daß der Schutzwert der mit gleichwertigen Aktivatorien hergestellten Impfstoffe der Quadratwurzel aus dem Produkt von Antigenkonzentration und Aktivatorkonzentration proportional war. Dies drückt Pr_{bce} (73) durch folgende Formel aus:

$$SE = c \sqrt{Lf \cdot A}$$

c = Aktivitätskonstante für bekannten Aktivator

Lf = Flockungswert

A = Aktivatorkonzentration

Organismus *Glenny* (24) benutzte aus ähnlichen Beweggründen Kahlalaun Anstelle der Adsorption von Toxoid an die Flocken die durch Alaunzusatz zur Toxoidbouillon entstehen verwandten danische Forscher das Aluminium Hydroxyd in der sogenannten C/ Modifikation Auch in Deutschland fand diese Methode große Verbreitung *Holt u Bousfield* (37) erkannten die gute Wirkung des Aluminiumphosphates als vertraglichem Vehikel für das Toxoid und seine Antigenwirkung Auf einer Konferenz der Weltgesundheitsorganisation (105) wurden 1952 9 verschiedene Impfstoffe aufgeführt von denen 5 genügend erprobt erschienen weitere 4 sollen bezüglich ihrer Wirksamkeit und Vertraglichkeit noch untersucht werden Folgende Impfstoffe wurden empfohlen

1 FT (Formol Toxoid roh und gereinigt)

Er ist den Adsorbatimpfstoffen auch in rohem Zustand unterlegen Weitere Reinigung vermindert seine Wirksamkeit

2 TAF (Toxoid Antitoxin Flocken)

Die Antikörperbildung trat nach Meerschweinchenversuchen sehr langsam ein In der Wirksamkeit war dieser Impfstoff den anderen Typen unterlegen Er ruft nur geringfügige Lokalreaktion hervor und wird deshalb allenfalls bei älteren Kindern (über 10 Jahre) empfohlen

3 APT (Alaun präzipitiertes Toxoid)

In Tierversuchen fand sich eine 10mal größere Wirksamkeit als bei Formol toxoid

4 PTAP (purified toxoid Aluminium phosphate precipitated)

Bei Meerschweinchen erwies sich dieser Impfstoff 2,5 bis 5mal wirksamer als gewöhnliches Alauntoxoid

5 PTAH (purified toxoid aluminium hydroxide adsorbed)

Wesentlich wirksamer als Formoltoxoid oder Toxin Antitoxin Flocken gute Vertraglichkeit in Deutschland als AFT bekannt (Diphtherie Impfstoff AFT [Behringwerke] Diphtherie Toxoid Asid [Fa Asid])

Weitere Untersuchungen sollten über folgende Impfstoffe angestellt werden

II NAFT (natural adjuvant factor toxoid)

Dieser Impfstoff wurde in Indien von Lahuri 1951 eingeführt Bei Zuchtung von Diphtheriebakterien auf ein Kahlfleisch Proteose Pepton Bouillon wurde ein Faktor gefunden der eine weitaus größere immunisierende Fähigkeit als sonst üblich besaß Gute Vertraglichkeit ließ sich bei Kindern feststellen

7 Protamine toxoid

Dieser Impfstoff scheint keine besonderen Vorteile aufzuweisen

8 Mason's DF und PDF (dissolved floccule solution and precipitated with aluminium)

Dieser Impfstoff hat ungefähr die 3 bis 4fache Wirksamkeit von Formoltoxoid

9 Mason's ADF (dissolved floccule solution adsorbed onto aluminium phosphate)

Bei diesem Impfstoff wurde eine ähnliche Wirksamkeit wie bei PTAP (Nr. 4) nachgewiesen Er ruft nur geringe Nebenreaktionen hervor

Verschiedene Kriterien zur Beurteilung der Impfstoffe sind gegeben Zunächst ist zu verlangen daß jede Impfscharge bakterienfrei und toxischfrei ist Das Risiko zur Provokation latenter Infektion darf ebenso wenig bestehen wie die Möglichkeit zur Sensibilisierung Die Unschädlichkeit muß durch fehlende lokale und allgemeine Reaktionen erwiesen sein Eine ausreichende Immunität von genügend langer Dauer ist die wesentliche Forderung für die Wirksamkeit Die Immunität sollte sich bereits

kann eine Schicktestung zur Immunisierung führen. Der Wert der Schickprobe für wiederholte Testungen ist daher beschränkt. Die negative Schickprobe beim Neugeborenen ist besonders vorsichtig zu beurteilen, da 15—16% auch dann eine negative Reaktion zeigen, wenn sich kein Antitoxin im Blut nachweisen läßt (30, 85, 98).

Eine Immunität gegenüber Erkrankungen wie Diphtherie ist nur möglich, wenn zelluläre und humorale Antitoxine ausreichend vorhanden sind. Das Gift wird dann mit Antitoxin in spezifischer Weise durch Bindung inaktiv. Verfügt der Körper von vornherein über das nötige Antitoxin, so ist er gegen die Erkrankung immun. Das Antitoxin vermag allerdings nicht die giftstoffbildenden Erreger zu vernichten, so daß Infektionen mit dem Erreger möglich sind. Auf diese Weise kommt es zu *Diphtherieba Illenträgern*, bei denen zwar die Infektion haftet, aber die produzierten Toxine nicht zur Wirkung gelangen, weil sie durch Antitoxine inaktiviert sind. Günstigenfalls gelingt es mit der Zeit, dem Körper sich durch andere Abwehrkräfte (Bakterizide) dieser Keime zu entledigen. Oft genug bleiben jedoch auch Lokalbehandlung und Antibiotica, die in hoher Dosis zugeführt werden (Penicillin, Acthromycin, Erycin), nur von vorübergehendem Erfolg.

Durchführung der Impfung

Auswahl der Impflinge. Nach der Auswahl geeigneter Impfstoffe erhebt sich nun die Frage, wer geimpft werden soll und wann zweckmäßig die Impfung durchzuführen ist. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß selbst das Frühgeborene schon in der Lage ist, Antikörper zu bilden. Allerdings wirken die diaplaszentar übertragenen Antikörper hemmend. Selbst wenn sie nur in geringer Höhe vorhanden sind, vollzieht sich der Antikörperanstieg langsamer als jenseits des 1. Trimenons. Auch hierbei handelt es sich um einen Reifungsvorgang. Versucht man nämlich Frühgeborene zu immunisieren, so steigen die Antikörper noch langsamer an, erreichen nicht die gewünschte Höhe und werden zudem nicht so lange gehalten wie bei reifen Säuglingen, die einige Monate älter sind. Da diese biologische Unreife vorliegt, wird man gut daran tun, die Diphtherieimpfung nicht vor Ende des 3. Monats durchzuführen, zumal dadurch Morbidität und Letalität nur unwesentlich beeinflusst wurden. Für jüngere Kinder ist ein besserer Schutz durch aktive Impfung der schwangeren Mutter zu erwarten.

Zeitpunkt der Impfung. Da die biologische Reife des Säuglings im zweiten Lebensvierteljahr soweit zugenommen hat, daß seine Fähigkeit zur Antikörperbildung mit der von älteren Kindern gleichzusetzen ist, wird man die Diphtherieimpfung allein oder besser eine Kombination mit der Tetanus- und Keuchhustenimpfung (s. S. 314) für den 3. bis 5. Lebensmonat vorsehen (42, 90, 98, 4, 68, 35, 27). Nach Absinken des diaplaszentar erworbenen passiven Schutzes wurde die angeschlossene aktive Basisimmunisierung für das folgende Jahr gut ausreichen, zudem bleibt auf diese Weise genügend Raum für die Durchführung weiterer Impfungen.

Vorzuschlagen wäre also eine Basisimmunisierung durch wenigstens 3 besser 3 Injektionen in Monatsabstand. Für das Verstehen der biologischen Reaktion nach der Impfung ist die Kenntnis wichtig, daß durch zeitlich gestaffelte antigene Reize die Antikörperbildung beschleunigt und intensiviert wird. Hat ein Kind noch keine Basisimmunität, so verstreichen nach der ersten Impfung noch drei Wochen, bis die Antikörperbildung einsetzt, die um die 8. Woche ihren Höhepunkt erreicht. Besteht nach der ersten Teilimpfung bereits eine gewisse Basisimmunität, so ruft der gleiche

Mit dieser einfachen Gleichung war eine wertvolle Hilfe für die Prüfung von Impfstoffen hinsichtlich der Konstanz ihrer Herstellungsbedingungen gegeben. Ebenso wie Diphtheriesera nach Antitoxineinheiten bemessen wurden, wird die Dosierung von Diphtherieimpfstoffen heute nach Schutzseinheiten vorgenommen. So enthält der in Deutschland verwendete Impfstoff mindestens 150 SE im ccm. Die Ursachen für Unterschiede in der Herstellungspraxis dürfen vorwiegend in der unterschiedlichen Qualität des Aktivators zu suchen sein. Die Aufrechterhaltung der Aktivitätskonstanten ist also noch nicht einwandfrei gelöst. Durch Vermehrung der zugesetzten Aktivatorsubstanz konnte man Impfstoffe nicht wirksamer machen, vielmehr stellte es sich heraus, daß der Schutzwert nur soweit von der Aktivatormenge abhängt, als Impfstoff daran adsorbiert ist. So enthielten das APT (Impfstoff Nr. 3 S. 6) 10–20 mg Al/ccm, das PTAP von Holt (37) 100 mg AlPO_4 /ccm und das ALT der Behringwerke 2,5 mg Al O_3 /ccm Impfstoff.

Immunitätsprüfung

Unsere prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen gründen sich auf die wichtige Feststellung von v. Behring (6), daß die Immunität gegenüber der Diphtherieerkrankung antitoxischer Natur ist. Wenn auch zusätzlich bakterizide Kräfte zur Überwindung der Diphtherie als Infektionskrankheit erforderlich sind, so kommen doch als Maßstab zur Ermittlung der Immunität nur 2 Untersuchungen in Frage: 1. Die Kontrolle des Blut-Antitoxingehaltes, 2. die Schickprobe.

Da zur Bestimmung des Blut-Antitoxingehaltes üblicherweise nur Institute und Speziallaboratorien in Frage kommen, beschränken wir uns auf die Besprechung der praktisch und klinisch wichtigen Schickprobe. Der positive Ausfall der Probe zeigt an, daß der Antitoxingehalt im Blut nicht hoch genug ist, um das Toxin zu neutralisieren, also vor einer Erkrankung zu schützen. Bei dieser 1913 eingeführten Prüfung wird eine geringe Diphtherietoxinmenge intrakutan injiziert. Diese Menge ist empirisch so bemessen, daß gerade keine Reaktion mehr auftritt, wenn eine antitoxische Immunität gegen Diphtherie besteht. Die Probe wird folgendermaßen durchgeführt: 0,1 bis 0,2 ccm einer verdünnten Toxinlösung ($1/50$ der Dlm für ein Meerschweinchen) werden intrakutan an der Volarseite eines Unterarmes injiziert. Das im Handel befindliche Trockentoxin hat den Vorzug besonderer Haltbarkeit und wird je nach Vorschrift mit ca. 2 ccm Glennysscher Lösung (Borat-Puffer) aufgelöst. An der antitoxisch symmetrischen Stelle des anderen Unterarmes wird eine Kontrollinjektion mit erhitztem Diphtherietoxin (10 Min. bei 75° C) vorgenommen. Die Reaktion soll nach 4 Tagen beurteilt werden und gilt als positiv, wenn eine gerötete Papel von mindestens 10 × 10 mm entsteht und die Kontrolle negativ und wesentlich kleiner ist als die Toxinreaktion.

Die bei negativer Reaktion im Blutserum nachweisbare Antitoxinmenge liegt nach Schick bei etwa $1/30$ AE/ccm. Neuere Angaben (98) lassen einen Schwellenwert von $1/50$ AE/ccm annehmen. Jedoch schwanken die verschiedenen Angaben darüber beträchtlich (11, 93, 19, 10, 20). Eine exakte festzulegende Schickschwelle gibt es also beim Menschen nicht.

Im Einzelfall besagt der negative Test, daß ein Kontakt mit Diphtherietoxin stattgefunden hat, gibt aber kein sicheres Urteil darüber, ob eine echte Immunität vorliegt. Tritt eine kurzdauernde Pseudoreaktion auf, so ist eine Allergie gegen Diphtheriebakterien-Eiweiß anzunehmen.

Die stille Ferung führt in der Regel zu einer negativen Schickreaktion ohne Pseudoreaktion. Liegen die Antitoxinwerte im Serum in der Nähe der Schickschwelle, so

überprüften die *orale Immunisierung* bei der Diphtherie Toxoid in Kaugummi verabfolgt wurde. In Kontrollgruppen mit subkutaner Impfung zeigte sich, daß der Wert dieser Impfung für die Basisimmunisierung sehr gering ist. Im Schulalter war der Nutzeffekt für die Auffrischung der Basisimmunität ebenfalls sehr klein. Da aber gerade im Kleinkindes- und Schulalter eine wirksame Nachimpfung erforderlich ist, kann der praktische Wert der oralen Immunisierung nur gering veranschlagt werden.

Die Applikationsart wechselt schließlich nicht nur mit dem Impfstoff, sondern auch nach Herstellerfirma und Staat. So bevorzugt man in USA eine intramuskuläre Injektion, in Europa dagegen die subkutane Injektion. Beides ist bei Säuglingen und Kleinkindern auch mit deutschem Impfstoff möglich. Allerdings muß man nach intramuskulären Injektionen mit stärkeren Lokalreaktionen rechnen.

Als *Injektionsstellen* kommen zur tiefen subkutanen Impfung die Streckseiten des Oberarmes (Ansatzstelle des M. deltoideus), die infraclavicularen oder infrascapularen Hautregionen in Betracht. Ebenso gut kann man zwischen dem unteren Drittel der Schulterblätter und der Wirbelsäule oder in der Fossa supraspinata impfen. In Amerika ist es üblich, intragluteal oder intramuskular in den linken Oberschenkel außen zu impfen.

Zur Verhinderung von Reaktionen sollte jede Kanüle außen trocken sein. Es empfiehlt sich durch vorsichtiges Massieren mit dem Tupfer die Verteilung des Impfstoffes im Gewebe zu begünstigen. Die Injektionsstelle sollte bei Wiederholungsimpfungen gewechselt werden.

Zur *Organisation bei größeren Impfterminen* empfiehlt man sich dem ausführenden Arzt eine Fursorgerin, vier Schwestern und einen Schreiber zuzuordnen. Zwei Schwestern und die Fursorgerin haben ausreichend mit dem Öffnen der Ampullen, Aufziehen des Impfstoffes in die Spritzen und Sterilisation der Spritzen und Nadeln zu tun. Zwei Schwestern sollten zum Desinfizieren der Impfstellen bereit stehen. Der Schreiber verwaltet die Impfkartei, die Ausstellung von Impfausweisen und zeichnet die Kontrollnummern der verwendeten Impfstoffe auf. Von jeder Kontrollnummer sollte eine Ampulle bzw. Flasche für weitere 3 Wochen aufgehoben werden. Es muß selbstverständlich sein, daß Arzt und Hilfspersonal frei von infektiösen Krankheiten sind. Über die Verhütung von Schäden durch Injektionsimpfungen, Sterilisation und Aufbewahrung des Impfbestocks siehe Seite 315.

Lokal und Allgemeinreaktion, Komplikationen

Wenn noch vor 15–20 Jahren bei Verwendung von nicht genügend gereinigtem Formoltoxoid örtliche Erscheinungen an der Impfstelle zu 60–70% die Regel darstellten (43) und als Zeichen guter Antitoximbildung erwünscht waren (91), so ist seit der Herstellung und Anwendung von hochgereinigtem Adsorbatimpfstoff die *Lokalreaktion* nach technisch einwandfreier Impfung zur Seltenheit geworden (92). Solche Reaktionen auf noch nicht entferntes Diphtheriebakterien-Eiweiß wurden als Rotungen, Infiltrationen und Abszeßbildungen beschrieben. Sie traten vornehmlich bei Kleinkindern und Schulkindern auf, fielen allerdings bei letzteren heftiger aus. Abszeßbildungen sind heute seltener geworden und werden nunmehr durch falsche Impftechnik oder unsaubere Kanülen hervorgerufen. Während *Wohlfel* (104) noch

Antigenreiz innerhalb weniger Tage eine hohe Antikörperkonzentration hervor. Ein dritter antigener Reiz wird noch schneller und kraftiger beantwortet. Dabei besteht ohne Zweifel ein Vorteil darin, daß das Intervall zwischen 1. und 2. Injektion länger als 4 Wochen bis zu einer oberen Grenze von 12 Wochen gewählt wird. Dieses Verfahren ist allerdings im Säuglingsalter wegen der ebenso wichtigen Pockenimpfung im 2. Lebenshalbjahr nicht zu empfehlen. Dadurch wird auch verständlich, weshalb die Nach-Auffrisch- oder Erinnerungsimpfung („*injection de rappel*“ *recall injection* oder *booster dose*) ein Jahr nach der Basisimmunisierung erfolgen soll. Die Wiederimpfung wird besonders bei Toxoid Impfstoff wirksam.

Werden trotz frühzeitiger Impfkation *Nachimpfungen* im Alter von 15 Monaten und 14 Jahren unterlassen, so muß erwartet werden, daß Erwachsene ohne genügende Immunität sind und ein sogenanntes epidemisches Potential bilden. Der Ausbruch einer Diphtherie-Epidemie konnte dadurch katastrophale Folgen haben.

Die Impftechnik

verlangt, daß die erste *Impfdosis* genügend hoch bemessen sein soll, um eine Grundimmunität zu erzielen. Dazu reichen beim Säugling 150—300 SE (enthalten in 1 ccm hochwertigen AIFT Impfstoffes) völlig aus. Da der zweite Reiz nicht größer zu sein braucht als der erste, wurden für die zweite bzw. dritte Teilinjektion der Basisimmunisierung je 75—150 SE (enthalten in 0,5 ccm AIFT) ausreichen. Für die Nachimpfung im Alter von 15 Monaten ist ebenfalls eine Injektion von 75—150 SE (0,5 ccm) vorzusehen. Die gleiche Dosis wäre zur Auffrischung bei der Einschulung zu verwenden. Sollte während der Schulzeit eine Wiederholungsimpfung erfolgen, so reicht bei dem eben erwähnten Impfstoff eine Menge von 0,3 ccm aus. Vom 12. bis zum 30. Lebensjahr ist mit einer Dosis von 0,2 ccm, später mit 0,1 ccm auszukommen, da nunmehr mit stärkeren Impfreaktionen gerechnet werden muß. Im Prinzip soll also der erste Antigenreiz kraftig sein. Die nachfolgenden Injektionen mit geringer Dosis erzeugen dann eine genügend schnell einsetzende gute Antikörperbildung von ausreichender Dauer. Hat der Organismus erst einmal die Grundimmunität, so genügt häufig schon eine Schick-Probe als zweiter Reiz (92). Unter Berücksichtigung der Schutzeinheiten für die Immunisierung reichen also heute Impfstoffmengen von 0,5 bis 1,0 ccm für Kleinkinder und Säuglinge aus. Auf die zu erzielende antitoxische Immunität hat auch die Art der Impfstoffzufuhr einen Einfluß.

Wenn es möglich ist, mit mehrfachen *intrakutanen Injektionen* von Toxoid eine Immunisierung zu erreichen (103/9), so leistet diese Art der Applikation doch weniger als die übliche *subkutane Injektion*. Als Auffrischungsimpfung wäre die intrakutane Injektion zu erwägen, ist aber für die Praxis deswegen abzulehnen, weil das aluminiumprazipitierte Toxoid auch in Mengen von 0,1 ccm intrakutan starke lokale Reaktionen verursacht.

Ähnlich muß es auch die Möglichkeiten beurteilt werden, die von Frazer und Mitarb. (20) in der Aufbringung von konzentriertem Toxoid auf Schleimhäute gesehen wird. Die *Hautpflastermethode* von D. Antona (3) hat den Vorteil, ohne Injektion auszukommen. Leider ist sie selbst bei dreimaliger Anwendung (undurchlässiges Pflaster mit 100 LI Toxoid) für die Basisimmunisierung ungeeignet (83/78/71). Selbst zur Auffrischung noch vorhandener Basisimmunisierung wurden mit dieser Methode nur unsichere Ergebnisse erzielt. Somit kann die Pflasterimpfung die Injektionsimpfung nicht ersetzen. Greenberg (28) und Mitarb.

Letalität sank im Laufe der 60er Jahre konstant ab. Eine Nadiepidemie unterbrach in den Jahren 1892 und 1893 nur kurz diese Tendenz. Von 1891 ab wurde dieser Rückgang in der Sterblichkeit bei Kindern unter 15 Jahren (89) besonders deutlich. Um wenige Jahre verschoben waren die gleichen Seuchenbewegungen in England und Schweden (1900) in Belgien (1887) in Italien (1891) in Frankreich und in der Schweiz (1891/1892) beobachtet worden. Nur kurz unterbrochen durch den ersten Weltkrieg erreichten die Sterbeziffern 1926 einen vorläufigen Tiefstand.

Ernst (74) und Gottstein (78) hatten sich bereits Ende des 19. Jahrhunderts mit dem spontanen Gestaltwandel dieser Infektionskrankheit befaßt. Neuere Abhandlungen über dieses Thema stammen von d. Rudder (81) Behr (5) und Hottfinger (38). Das Wiederanstiegen der Morbidität wurde von Gottstein (75) auf Grund epidemiologischer Gesetzmäßigkeiten vorausgesagt. Der Anstieg erfolgte bis 1918, danach setzte wiederum ein Abfall ein (1) der z. B. in der Bundesrepublik einen Rückgang der Erkrankungsziffern von 142 769 im Jahre 1946 auf 20 841 im Jahre 1955, also um 86% erkennen ließ (Abb. 1 Anders u. Meier).

Während des letzten Krieges schwankte die Letalität um 2%, hingegen betrug sie im Jahre 1910 fast 14%. Aus den vorliegenden Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken der europäischen Länder hat zunächst Gottstein (75) und in neuerer Zeit Rendu (77) eine kritische Einstellung gegenüber der Serumtherapie bzw. der Diphtherie Schutzimpfung abgeleitet.

Die individuelle Erfolgskontrolle der Diphtherieimpfung durch die Schickprobe wurde bereits besprochen. Für die Erfolge der Diphtherieimpfung sollen hier noch einmal wichtige statistische Vergleiche über Morbidität und Mortalität vor und nach der Impfung bzw. Letalität bei Geimpften und Nichtgeimpften angeführt werden. Nach den Mitteilungen von Anders u. Meier (1) ist in den letzten 10 Jahren die Zahl der Erkrankungen an Diphtherie in allen Ländern der Bundesrepublik zurückgegangen (von ca. 32 10 000 auf durchschnittlich 2 10 000).

Koehn u. Müller (15) sowie Conradus (14) fanden jedoch für Berlin 1954/55 wieder einen Anstieg. Im übrigen Europa wie in den Vereinigten Staaten liegen offenbar ähnliche Verhältnisse wie in der Bundesrepublik vor (29).

Die Weltgesundheitsorganisation hat Ende des Jahres 1955 aus der Todesursachenstatistik vieler Staaten auch die Zahlenreihen für die Diphtherie Sterblichkeit der letzten Jahrzehnte mitgeteilt. Schweden erreichte besonders früh (1939/1940) eine Diphtherie Sterblichkeit von 0,01/10 000 der Bevölkerung, die seit 1949 noch tiefere Werte zeigt. Ähnlich günstige Zahlen liegen heute auch in England, Schottland, Nordirland, Dänemark, Norwegen, Finnland, Vereinigte Staaten, von Nordamerika und Neuseeland vor. 1954 betrug der Wert für die Bundesrepublik noch 0,04/10 000. In Berlin 1956 0,05/10 000. Italien hat dagegen seit 1948 eine Zahl nahe bei 0,2/10 000.

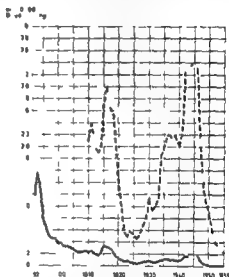


Abb. 1 Morbidität und Mortalität der Diphtherie in Deutschland, Deutsches Reich und Bundesgebiet 1892 bis 1955 nach Anders u. Meier. Morbidität — Mortalität.

Zahlen im Bereich von 0.05% angab liegt nach Erfahrungen in Berlin bei Verwendung von Diphtherie Adsorbatimpfstoff die Häufigkeit der Abszeßbildungen nach Impfung unter 0.01%. Eine Lokalreaktion wird neuerdings entsprechend internationaler Vereinbarung dann angenommen wenn 48 Stunden nach der Injektion eine Rotung von mindestens 20 mm Durchmesser zu sehen ist.

Deutliche Allgemeinreaktionen wurden bei den früheren Impfstoffen mit Übelkeit, schmerzhaften Lymphknotenschwellungen und Fieber bis zu 39° C für 1—2 Tage beobachtet (43). Diese Reaktionen traten vorwiegend an Schulkindern auf die über 10 Jahre alt waren. Eine Allgemeinreaktion liegt dann vor wenn die Körpertemperatur 38° C (100.4° F) zwischen der 24. und 72. Stunde nach der Impfung überschreitet. Bei alleiniger Diphtherieimpfung und altersentsprechender Dosierung (s. S. 24) läßt sich diese Allgemeinreaktion zumindest bei Kindern unter 10 Jahren weitgehend vermeiden. Infiltrationen ohne Rotung der Haut sind vornehmlich bei der 2. oder 3. Injektion zu erwarten und treten auch nach eigenen Erfahrungen bei nicht mehr als 5% aller geimpften Kinder auf. Diese reichen bis bohnen großen Infiltrate sind nicht schmerzhaft und unter der Haut über 14 Tage bis zu 16 Wochen nach der Impfung zu tasten.

Bei Erwachsenen besonders bei Pflegepersonal wird man durch häufige lokale und allgemeine Reaktionen überrascht, wenn man eine Dosis von 0.1 bzw. 0.05 ccm Impfstoff überschreitet. Tritt im Kindesalter bereits bei der ersten Injektion eine ungewöhnlich starke Reaktion auf so hegt eine Überempfindlichkeit gegen das im Impfstoff in kleinsten Mengen noch befindliche Diphtheriebakterieneweiß vor (*Kleinschmidt*). Je nach Ausfall der Impfung wird man eine 2. Injektion unterlassen oder mit kleinen Impfstoffmengen von 0.3 bzw. 0.5 ccm nachimpfen.

Hohes Fieber mit Kramp fzuständen kommt bei Säuglingen und Kleinkindern vor die als überempfindlich bekannt sind. Jedoch sind solche Allgemeinreaktionen vermeidbar wenn Impflinge mit entsprechender Anamnese von der Impfung zurückgestellt werden. Zentral nervöse Schäden treten bei alleiniger Diphtherieimpfung äußerst selten auf (92, 81, 61) und sind nur vereinzelt nach Mehrfachimpfungen beschrieben worden (33, 76, 89, 2). Unter Umständen kann jedoch auch einmal die Diphtherieimpfung Sehnervenerkrankungen nach sich ziehen wie diese *Siebert* (86) an zwei Kindern beobachtet hat. Deutet man solche Reaktionen als neuroallergische Komplikationen so konnte sich die Überempfindlichkeit nur gegen das noch vorhandene Diphtheriebakterieneweiß richten. Andererseits stellt jede parenterale Injektion einen Eingriff in das Gleichgewicht des autonomen Nervensystems dar so daß auch durch eine kleine Verschiebung der Resistenzschwelle aus einer latenten Infektion eine manifeste Erkrankung werden kann (92). Wenn man Kinder mit eigener oder familiärer Anamnese über Krampfkrankheiten regelmäßig zurückstellt sind zerebrale Folgeerscheinungen ähnlich denen nach Pockenimpfung vermeidbar.

Ergebnisse

Die Seuchenbewegung der Diphtherie ist in allen Ländern durch ein wellenförmiges Ansteigen und Abflauen im Rhythmus von etwa 20—30 Jahren gekennzeichnet. Nach einer Pause von mehreren Jahrzehnten trat die Diphtherie 1860 erneut stärker auf und erreichte 25 Jahre später hinsichtlich Morbidität und Letalität ihren Höhepunkt in Deutschland. Die

Die nachste Tabelle zeigt wie der Impferfolg durch die Wiederholungsimpfung gesteigert worden ist

Tabelle 2 (Prigge)

Vergleich zwischen zweizeitig und einzeitig Geimpften

	zweimal Geimpfte	einmal Geimpfte	Verhältnis
Morbidität	0 027%	0 272%	1 : 10
Mortalität	0 00188 %	0 005%	1 : 2 6
Letalität	3 571 %	7 55%	1 : 2 11

In den Vereinigten Staaten von Amerika wurden vor Einführung der Impfung 1921 50 000 Todesfälle gezählt 1923 starben nur noch 153 Menschen an Diphtherie Die Mortalität an Diphtherie bei Kindern bis zu 15 Jahren ist in New York von 86 4 : 100 000 im Jahre 1920 auf 0 06 : 100 000 im Jahre 1952 abgefallen Von 1941 bis Ende 1951 wurden in England 10 Mill Kinder geimpft also über 70% aller Kinder Während 1938 noch 65 006 Erkrankungen zu verzeichnen waren und 2861 Kinder starben betrug die Erkrankungszahl im Jahre 1954 für England 167 die Zahl der Todesfälle 9 10 000 Kinder wurden nach amtlicher Statistik (Lancet 1953) vor dem Tod bewahrt 10 Mill Pfund Sterling für Krankenhausbehandlung der Erkrankten wurden eingespart Im besonders impffreudigen Danemark gab es 1954 keinen Todesfall an Diphtherie 1956 wurde in Berlin nur ein Todesfall registriert

Indikation und Gegenindikation

Indikation Die früher vorherrschende Annahme der Säugling sei unfähig zur Antitoxinbildung hat sich als irrig erwiesen (4 : 98) Allerdings können die passiv übertragenen mütterlichen Antikörper die aktive Immunisierung hemmen Betragt der Antikörpergehalt im Serum der Kinder 0 02 AE/ccm und weniger so wird die aktive Immunisierung nicht behindert Die Möglichkeit zur Immunisierung ist demnach im Alter von 3—6 Monaten durchaus vorhanden einer Schutzimpfung steht zu diesem Zeitpunkt nichts im Wege Wartet man mit der Immunisierung länger so sind diese Kinder in zunehmendem Maße der Infektion gegenüber ungeschützt Dagegen kann durch aktive Impfung der schwangeren Mutter und Impfung des Kindes ein besonders guter Schutz während des Säuglingsalters erwartet werden Daß Kinder im Vorschulalter besonders empfänglich gegenüber Diphtherie sind geht nicht nur aus Untersuchungen mit dem Schicktest oder der Antitoxinbestimmung im Serum hervor vielmehr besonders aus vorliegenden epidemiologischen Daten (104 : 32) Wir empfehlen also die Diphtherieschutzimpfung (möglichst in Kombination mit anderen Impfungen s S 314) mit 3 4 5 und 18 Monaten am Schulbeginn und mit 13—14 Jahren bzw Schulentlassung

Vielfach ist die Meinung verbreitet daß Kinder die eine Diphtherie durchgemacht haben regelmäßig immun seien und nicht mehr aktiv schutzgeimpft zu werden brau

beibehalten 1893 starben noch im damaligen Deutschen Reich bei einer Bevölkerung von 48 Mill. etwa 75 000 Menschen an Diphtherie. 1953 wurden in der Deutschen Bundesrepublik bei einer Einwohnerzahl von 49 Mill. 277 Diphtherie-Todesfälle gezählt. Die Krankheit wurde seltener, gleichzeitig auch der tödliche Verlauf. Vor dem ersten Weltkrieg starb jeder 10 Diphtherie-erkrankte. 1955 endete nur mehr jede 80 gemeldete Diphtherie-erkrankung tödlich.

Hochaktive Impfstoffe standen bereits vor dem 2. Weltkrieg zur Verfügung (30 SE/ccm und mehr). Erfolge, die mit solchen Impfstoffen erzielt wurden, sind bereits 1935—1939 veröffentlicht worden (32, 104). Dabei bleibt zu berücksichtigen, daß es sich um eine einmalige Injektion von hochkonzentriertem Toxoid gehandelt hat. Die von Prigge (73) ausgewerteten Zahlen finden wir in der nächsten Tabelle.

Tabelle 1

Einzeitige Diphtherieimpfung 1936/1937 in Deutschland (Wohlfeld Prigge)
Beobachtungsdauer 12 Monate

	Anzahl	Geimpfte an Diphtherie erkr. gest.	%	Anzahl	Nichtgeimpfte an Diphtherie erkr. gest.	%	Ver- hältnis
Erkrankungs- häufigkeit Morbidity	145 881	856	— 0.59	22 911	635	— 2.77	1 : 4.7
Gesamt- Sterblichkeit Mortality	145 881	—	22 0.0151	22 911	—	30 0.13	1 : 8.6
Sterblichkeit unter den Erkrankten Letality	—	856	22 2.57	—	635	30 4.72	1 : 1.84

Die Erkrankungshäufigkeit war also durch die Diphtherieschutzimpfung erheblich gesunken. Die nichtgeimpften Kinder erkrankten 4—5mal häufiger als die geimpften. Der Anteil der Todesfälle war bei den Nichtgeimpften 8.6mal so groß wie bei den Geimpften.

Auch bei Geimpften traten Erkrankungen an Diphtherie auf, aber sie führten offenbar seltener zum Tode als bei Nichtgeimpften, wie aus dem Letalitätsverhältnis von 1 : 1.84 hervorgeht. Prigge (73) konnte zeigen, daß während einer Beobachtungszeit von 12 Monaten diese einmalige Impfung wahrscheinlich 3185 Kinder vor der Erkrankung und 168 Kinder vor dem Tode geschützt hat. Die Ergebnisse von Clauberg u. Tarnowski (13) bestätigten nach einer 1942/1943 durchgeführten Massenimpfung in Berlin (425 000 Geimpfte) die bereits erzielten Erfolge und zeigten darüber hinaus den besonderen Wert der zweizeitigen Diphtherieimpfung. Wenn man bedenkt, daß während einer Beobachtungszeit von 6 Monaten bei Geimpften nur 3.86% der Erkrankungen und 1.55% der Todesfälle auftraten, die zu erwarten waren, so wurde damit die Diphtherie bei den Geimpften fast zum Erliegen gebracht.

eigenen Erfahrungen decken sich dabei mit denen von Paschlaw (68) und anderen Autoren (17 57 97 11)

Weiterhin sind die *Zusammenhänge zwischen Diphtherieschutzimpfung und Auftreten einer paralytischen Poliomyelitis* beachtenswert. Vor 7 Jahren erschienen die ersten Meldungen, daß der Ausbruch der Erkrankung und die Lokalisation der Lahmungen manchmal die Folge einer kurze Zeit vorausgegangenen Schutzimpfung sein können (36 2 53 21 12 47 26). Diese Erfahrungen haben dazu geführt Schutzimpfungen gegen Diphtherie ebenso wie Kombinationsimpfungen in Epidemiezeiten oder der bekannten epidemiereichen Jahreszeit (Juni bis Oktober) zu vermeiden. Umfangreiche Untersuchungen in England (102) ergaben, daß tatsächlich ein Zusammenhang zwischen Schutzimpfung gegen Diphtherie (ebenso Keuchhusten) und dem Auftreten paralytischer Poliomyelitis besteht. Geimpfte Kinder wurden dreimal so häufig befallen wie nichtgeimpfte. Allerdings bestanden wesentliche jahreszeitliche Unterschiede und Abhängigkeit von verschiedenen Impfstoffen. Das Risiko besteht nur 4 Wochen nach der letzten oder auch einzigen Injektion. Die Steigerung der Poliomyelithäufigkeit war bei subkutaner oder intramuskulärer Injektion gleich. Wenn man die Verhältniszahlen gegenüberstellt (Befallshäufigkeit bei Ungeimpften 13/100 000 bei Geimpften 4/100 000) erscheint die Gefahr für die Einzelimpfung nicht groß. Immerhin mußte bei 170 (13%) von 1308 erkrankten Kindern im Alter von 6 Monaten bis zu 2 Jahren angenommen werden, daß die aufgetretene Poliomyelitis zumindest durch eine Schutzimpfung mit bedingt war. Bei älteren Kindern war die Erkrankung höchstens zu 2% impfbedingt. Es bestand auch eine hohe Korrelation zwischen Lokalisation der Lahmung und der Impfstelle. Die Möglichkeit einer Virusübertragung durch die Impfspritze ließ sich ausschließen. Hinsichtlich der Impfstoffe war die Gefährdung durch Aluminiumhydroxyd adsorbiertes Diphtherie Toxoid oder Aluminiumphosphat Toxoid geringer als durch Diphtherie Pertussis Impfstoff gleicher Adsorption. Die geringste Gefahr bestand bei Impfungen mit Diphtherie-Formoltoxoid oder Diphtherie Toxoid Antitoxin flocculen, die allerdings selten angewandt wurden. Die hinsichtlich der Wirksamkeit zweckmäßige Adsorption der Toxoide an Aluminiumhydroxyd oder an Aluminiumphosphat scheint sich also bezüglich der Gefährdung gegen paralytische Poliomyelitis ungünstig auszuwirken.

Als wichtigste *Vorsichtsmaßnahme* ist daraus abzuleiten: Schutzimpfungen gegen Diphtherie (Keuchhusten) möglichst in den Monaten November bis März durchzuführen, vorausgesetzt, daß nicht ausnahmsweise zahlreiche Poliomyelitiserkrankungen in dieser Zeit auftreten. Weiterhin wäre zu empfehlen, in der *Poliomyelitis Saison* Injektionen gleich welcher Art auf ein Mindestmaß zu beschränken. Dieses ist um so mehr möglich, als wir heute zahlreiche Antibiotica besitzen, die per os gegeben kaum schlechtere Wirkung erwarten lassen als nach einer Injektion.

Eine sogenannte *negative Phase* nach der Diphtherieschutzimpfung, besonders in den Wochen nach der ersten Injektion, wurde häufig diskutiert, aber nie bewiesen. Generell kann gesagt werden, daß durch die praktischen Erfahrungen der letzten beiden Weltkriege eindeutig die Annahme widerlegt wurde, die Empfanglichkeit eines Individuums für eine Infektion sei nach der Injektion von Schutzimpfstoffen erhöht. Nur bei bereits infizierten Menschen kann ein beschleunigter Ausbruch und ein schwerer Krankheitsverlauf vorkommen, wenn zur Zeit der Impfung die Infektion bereits länger zurücklag. Die Schutzwirkung nach aktiver Schutzimpfung tritt aber nicht sofort nach Einverleibung des Impfstoffes ein wie bei der passiven Immunisierung.

chen Dazu muß gesagt werden daß nicht nur zu einmalige sondern auch 3 und 4malige Erkrankungen beim gleichen Menschen vorkommen (68) Die bei einer Diphtherieerkrankung erzeugte antitoxische Immunität scheint also nicht immer be-
deutend zu sein jedenfalls entwickelt sie sich geringer und langsamer als nach einer Schutzimpfung Auch nach Epidemien stellte sich durch Schickproben und Antitoxinbestimmungen bei Kindern und Erwachsenen heraus daß das Überstehen einer Diphtherie in der Bevölkerung keinen Anstieg der natürlichen Immunität zur Folge haben braucht (99 100 40) Daneben bestehen noch jahreszeitliche Schwankungen wie sie hinsichtlich der Antitoxintiter und Immunisierungsfähigkeit für Kinder von Wildfuhr (101) nachgewiesen wurden Im Winter (November bis Ende Februar) bestand eine Verminderung der Schutzstoffe im Blut und eine herabgesetzte Immunisierungsfähigkeit Verständlicherweise spielt für die Empfänglichkeit und das Überstehen von Krankheiten die natürliche Resistenz eine große Rolle

Gegenindikationen Bei bestehenden hochfieberhaften Infektionskrankheiten wird man zweckmäßig mit der Diphtherieschutzimpfung bis nach der Genesung warten Pyodermien und Auftreten von Furunkel müssen berücksichtigt werden und den Arzt dazu veranlassen nicht im akuten Stadium zu impfen Die Gefahr einer Abszedierung an der Impfstelle wird leicht heraufbeschworen Überstandene Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Encephalitis und Poliomyelitis stellen keine Gegenindikation zur Diphtherieimpfung dar wenn ein Intervall von einem Jahr eingehalten wird Besondere Sorgfalt ist bei Kindern mit allergischer Diathese am Platze Impf-
linge die an Ekzem Asthma oder Nesselsucht leiden sollten kleine Impfdosen von 0,2 ccm oder weniger wiederholt erhalten Schwachliche und unterentwickelte Kinder werden häufig unbegründet zurückgestellt obwohl gerade sie den zu erwartenden Schutz dringend gebrauchen können

Indikationen und Gegenindikationen sollten besonders bei der Tuberkulose beachtet werden Erfasst man mit einer erstmalig positiven Tuberkulinprobe eine frische Infektion so wird ohne Risiko erst nach Ablauf von mehreren Monaten geimpft werden können wenn keinerlei allgemeine und Herd Erscheinungen festzustellen sind Reagiert ein Kind trotzdem mit wochenlangen subfebrilen Körpertemperaturen treten Tuberkulide oder Lymphknotenschwellungen auf so wird die 2. Injektion besser ausgesetzt Bei Bestehen einer frischen Primartuberkulose ist die Diphtherieimpfung fehl am Platze Erst wenn sich Allgemeinzustand und Lokalbefund stabilisiert haben und alle Entzündungserscheinungen abgeklungen sind kann die Impfung erfolgen Für die Skrofulose und das Erythema nodosum ist gleichermaßen zu verfahren und jede Impfung zu unterlassen Liegen Formen der aktiven Primartuberkulose vor so sollte jeder Verdacht auf bronchogene oder gar hamatogene Streuung eine Impfung von vornherein ausschließen Eine frische Pleuritis stellt ebenso eine Kontraindikation dar wie Infiltrierungen

Allgemein darf betont werden, daß keine Schutzimpfung bei frischer Herdbildung erfolgen sollte ganz gleich ob es sich um eine Tuberkulose der Lungen Lymphknoten Knochen oder Nieren handelt Bei der bekannten Rezidivneigung der Meningitis tuberculosa empfiehlt sich eine Karenzzeit von mindestens 2 Jahren nach der Klinikentlassung Ist eine Tuberkulose derart stationär geworden daß die Heilstättenbehandlung in Frage kommt so steht einer Impfung nichts mehr im Wege Unsere

Wenn die aktive Immunisierung genügend Zeit braucht damit eine ausreichende Antitoxinbildung bewirkt wird so hat der Arzt häufig genug die Aufgabe etwa Geschwister eines an Diphtherie erkrankten Kindes sofort vor der Erkrankung zu schützen oder gegebenenfalls eine Anstaltsepidemie zu kupieren. Dann kommt die Serumprophylaxe zu ihrem Recht. In diesem Falle vermeidet man Pferdeserum wegen der Sensibilisierungsmöglichkeit und verwendet Rinder- oder auch Hammelserum. Dazu reichen 500—2000 AF aus allerdings sollte eine aktive Schutzimpfung (Simultanimpfung) sofort angeschlossen werden.

Als wesentlicher Nachteil der passiven Immunisierung mit antitoxinhaltigem Serum muß die geringe Wirkungsdauer von einigen Wochen angesehen werden. Langerer Schutz gegen eine Erkrankung kann durch die aktive Immunisierung gewonnen werden.

Soll Serum zur spezifischen Therapie der Diphtherie angewandt werden, so muß die Einverleibung des Antitoxins erfolgen wenn lokale Erscheinungen noch nicht weit fortgeschritten sind und eine Allgemeinvergiftung des Organismus noch nicht vorliegt. Der Nachweis des Krankheitserregers kann nicht abgewartet werden vielmehr sollte eine Seruminjektion in ausreichender Dosis sofort erfolgen wenn der klinische Befund den Diphtherie Verdacht aufkommen läßt. Das Antitoxin ist nicht in der Lage Toxinschäden wieder rückgängig zu machen. Es kann nur die weitere Einwirkung des Diphtherietoxins verhindern. Je früher die Serumgabe erfolgt desto eher ist der Erfolg zu erwarten.

Serumüberempfindlichkeit

Auf die Injektion von artfremdem Serum zur Prophylaxe oder Therapie reagieren viele Menschen mit einem Symptomenkomplex den wir als *Serumkrankheit* bezeichnen. Bei dieser Serumüberempfindlichkeit lassen sich drei Reaktionsgruppen unterscheiden:

- 1 Sofortreaktion auf eine erstmalige Seruminjektion = *Idiosynkrasie*
- 2 Überempfindlichkeit bei Reinjektion durch vorangegangene Erstinjektion = *Anaphylaxie*
- 3 Reaktion auf eine Erstinjektion innerhalb weniger Tage = *Serumkrankheit im engeren Sinne*

Fälle von „*primarem Serumschock*“ (1. Gruppe) mit tödlichem Ausgang sind immer wieder beobachtet worden (44/92/7). Sofort oder wenige Minuten nach der Seruminjektion setzen Kreislaufschwäche und Atemnot ein. Blasse Zyanose kalter Schweiß und kaum fühlbarer Puls treten hinzu. Häufig entwickeln sich Nausea Erbrechen und Durchfälle. An der Injektionsstelle entsteht schnell ein Ödem.

Häufiger als die primäre Serumüberempfindlichkeit (1 auf 200 000) ist das Auftreten einer *Serumkrankheit nach wiederholter Injektion artgleichen Serums* (1 auf 20 000). Reaktionen bei wiederholter Seruminjektion sind zu erwarten wenn zwischen Erstinjektion und Reinjektion 10—12 Tage vergangen sind (2. Gruppe).

Pirquet und Schick (70) unterschieden eine sofortige Reaktion innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Reinjektion und eine beschleunigte Reaktion mit 2—6 Tagen Inkubation.

Wird eine Reinjektion von artgleichem Serum nach einem Intervall von 12 Tagen bis zu 4 Monaten vorgenommen so ist eine Sofortreaktion innerhalb der nächsten 24 Stunden zu erwarten. Eine beschleunigte Reaktion innerhalb 2—14 Tagen nach

Die passive Immunisierung gegen Diphtherie

Neugeborene erhalten ihre Antikörper gegen Diphtherie vorwiegend passiv auf diaplacentarem Wege (93 98 4 23). Zwar findet man auch Antikörper in der Milch, aber in viel geringerem Maße als im Serum der Mutter. Zudem kann bei Verfütterung nur ein Bruchteil der im Colostrum enthaltenen Schutzstoffe resorbiert werden. Auch diese geringfügige Resorption ist nur in den ersten Lebenstagen möglich. Die bisherige Ansicht, daß 80—90% der Mutter immun seien, ist durch neuere Untersuchungen widerlegt (106 46 98). In Schweden stellte *Vahlquist* (98) mit Hilfe des Schicktestes geradezu eine Umkehr der Verhältnisse nach dem 2. Weltkrieg fest. Nur noch 10% der nicht schutzgeimpften Erwachsenen waren schicknegativ. Eine Erkrankung an Diphtherie kommt heute im Säuglingsalter zwar häufiger als in den vergangenen Jahrzehnten vor, doch sind die Erkrankungsziffern insgesamt relativ klein (34 24 95). Immerhin ist die Letalität in diesem Lebensalter erschreckend hoch. Demzufolge wird man gut daran tun, in Epidemiezeiten schwangere Mütter 2—3 Monate vor der Niederkunft aktiv zu immunisieren (87 68 50 98). Säuglinge verlieren wöchentlich 20% von ihrem passiv übertragenen Antitoxin. Nach etwa 10 Wochen beträgt die weitere wöchentliche Abnahme 15%. *Vahlquist* (98) gibt eine Halbwertszeit von etwa 4 Wochen an. In der nachstehenden Abbildung 2 sind diese Verhältnisse wieder gegeben.

Großere Mengen von Serum konnten dadurch erhalten werden, daß größere Tiere immunisiert wurden. *Behring* (6) verwandte zunächst Schafe. Von *Roux* (80) wurden erst malig Pferde zur Serumherstellung herangezogen, die er mit Diphtherie Toxin immunisierte, das von ihm und *Yersin* entdeckt worden war. Zur Wertbestimmung benutzte *Behring* (6) zunächst ein Normalserum, es enthält in 1 ccm soviel Antitoxin als zur Heilung eines Versuchstieres notwendig war. Erst später wurde die auch international anerkannte Antitoxin-Linheit geschaffen. Seit 1895 ist das Serum prüfungspflichtig. Durch staatliche Prüfung werden Keimfreiheit, Eiweißgehalt, Unschädlichkeit, Phenolgehalt und Gehalt an Antitoxin-Einheiten kontrolliert. Die staatliche Gewähr beschränkt sich dabei auf eine Zeit von 3 Jahren. Allerdings werden die Sera 6 Monate und 2 Jahre nach ihrer Zulassung serienweise (Kontrollnummer) erneut überprüft. Treten Wertigkeitsdifferenzen über 10% des ursprünglichen Gehaltes ein, so wird die durch Kontrollnummer kenntliche Serie aus dem Verkehr gezogen. Heute stehen neben Diphtherie-Heilserum vom Pferd auch Sera vom Hammel oder Rind zur Verfügung. Durch Anwendung fermentativ gereinigter Sera ist die Serumkrankheit seltener geworden.

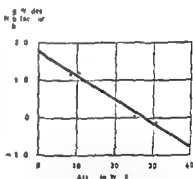


Abb. 2. Abfall des Diphtherie-Antitoxin-Titers nach der Geburt (n. Barr, Gleony und Randall).

beginnen nach 10—20 Minuten Bindehautrotung Brennen und Tränenfluß Da die hier auftretenden Reaktionen unter Umständen sehr heftig sein können ist die intrakutane Probe vorzuziehen In manchen Fällen bleibt die Überempfindlichkeit auf eine Art Serum beschränkt so daß die Möglichkeit gegeben ist statt Pferdeserum das für den Menschen verträglichere Serum vom Rind zu benutzen Schließlich steht auch noch Serum vom Schaf oder von der Ziege zur Verfügung doch es gibt keine Tierart deren Serum nicht Serumkrankheit erzeugen könnte Selbst artgleiches Serum vom Menschen bewirkt zuweilen Reaktionen

In der eingehenden Anamnese und einer entsprechenden Vorprobe sind also die wichtigsten Maßnahmen zur Verhütung des primären Serumschocks zu sehen

Zur Verhütung einer Serumkrankheit nach wiederholter Injektion kann eine *fraktionierte Seruminjektion* nach dem alten Verfahren von *Besredka* (8) erfolgen 0.1 bis 0.2 ccm Serum subkutan nach 1 Stunde 0.5 ccm nach einer weiteren Stunde die restliche Serummenge intramuskulär Das Verfahren von *Stolte* (96) ist deswegen vorzuziehen weil dem Serum sofort Adrenalin zugesetzt wird *Stolte* empfiehlt folgendes Schema Erstinjektion (intramuskulär) von 0.5 ccm Serum mit Zusatz von 0.1 ccm Suprarenin Lösung 1:1000 Im Abstand von 20 Min erfolgen die nächsten drei Injektionen mit 1 ccm 2 ccm 2 ccm Sind 5.5 ccm gespritzt so können nach weiteren 20 Minuten 10 ccm injiziert werden Weitere evtl höhere Serumgaben erfolgen dann im gleichen Zeitabstand 5—10 ccm sind 0.2 ccm Suprarenin Lösung größeren Serummengen 0.3 ccm Suprarenin Lösung 1:1000 zugesetzt Werden die subkutanen bzw intramuskulären Injektionen reaktionslos getragen so gilt vorstehendes Schema Sollte nach einer Injektion eine wenn auch nur leichte Reaktion auftreten (Pulsbeschleunigung Unruhe zartes Exanthem) so muß die gleiche Dosis nach Abklingen aller Erscheinungen noch einmal gegeben werden Zum zweitenmal wird eine Reaktion sehr selten beobachtet Auch dann braucht man die Serumgabe nicht abzulehnen vielmehr sollte die gleiche Dosis wiederholt werden bis sie reaktionslos getragen wird Erst dann kann weiter gesteigert werden

Für die Praxis ist nach den bisher vorliegenden Erfahrungen daran festzuhalten daß eine Seruminjektion nur dann vorgenommen wird wenn Suprarenin (1:1000) zur Hand ist Die intravenöse Injektion von Diphtherieserum ist bei der Serumprophylaxe nicht zu empfehlen

Zur Minderung der Gefahren bei der Serumkrankheit im engeren Sinn (Gruppe 3) haben sich die Hersteller von Serum nicht ohne Erfolg bemüht durch gereinigtes Serum die Menge des injizierten Fremdeiweißes auf ein Mindestmaß zu beschränken Allerdings gelingt es nicht die Artspezifität von Tierserum ganz aufzuheben hingegen ihre Schutzeigenschaft zu erhalten Somit bleibt nur eine weitgehende Reinigung mit Hilfe fraktionierter Ausfällung (Salz Alkohol) oder durch fermentative Aufbereitung Es hatte sich nämlich herausgestellt daß antitoxisches Globulin proteolytischen Fermenten gegenüber weniger empfindlich ist als das begleitende Serumweiß Seit Anwendung dieses sogenannten *Fermoserums* ist die Serumkrankheit seltener geworden

Zur Therapie der Sofortreaktion nach Seruminjektion haben sich die mehrmaligen subkutanen Injektionen von 0.2—1.0 ccm 1%iger Adrenalin Lösung bewährt Nur bei schwerem anaphylaktischen Schock sollte Adrenalin Lösung intravenös verabreicht werden Besser als langsame Kalziumglukonat Injektion (10 ccm einer 10 bis 20%igen Lösung) scheinen bei schweren Erkrankungen ACTH Cortison Prednison oder Predni-

Reinjektion tritt dann ein wenn die Erstinjektion mehr als 4 Monate zurückliegt (70/18). Mit Sicherheit läßt sich allerdings nicht voraussagen von welchem Termin ab eine Reinjektion gefahrlos wird. Immerhin kommt eine Sofortreaktion 4 Jahre nach der Erstinjektion ganz selten vor. Urticaria und Erythem leiten häufig diesen Symptomenkomplex ein. Weiterhin können Ödeme, Fieber, Blutdrucksenkung, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen auftreten. Alle Erscheinungen pflegen innerhalb weniger Tage abzuklingen. Selten ist ein Verlauf in Schüben oder eine Krankheitsdauer über eine Woche zu beobachten.

Bei 6% der Kinder, die erstmalig Serum injiziert erhalten, ist mit einer Serumkrankheit im engeren Sinne (Gruppe 3) zu rechnen. Erwachsene zeigen im allgemeinen kräftigere Reaktionen und erkranken häufiger. Exanthem und Fieber treten durchschnittlich am 7. Tage (6—15 Tage) nach der Seruminjektion auf. Beim Säugling pflegt das Erythem zu fehlen, aber auch bei milder verlaufenden Erkrankungen kann Fieber ohne Exanthem die einzige klinische Manifestation darstellen. Ödeme oder Präedeme, Milzvergrößerung und Lymphknotenschwellungen treten nicht so regelmäßig auf. Im Blutbild ist zunächst eine Leukozytose, dann mit Auftreten von Eosinophilen und Plasmazellen eine Leukopenie zu erkennen. Konjunktivitis, Laryngitis, Bronchitis, Albuminurie, Gastroenteritis und hepatischer Ikterus sind nur selten mit den obengenannten klinischen Symptomen kombiniert. Innerhalb 4—7 Tagen verschwinden gewöhnlich alle Symptome. Weniger häufig kommt es zu mehreren Schüben. Nur in seltenen Fällen treten gelegentlich mit Erbrechen und Delirien Krämpfe auf, bevor ein morbilliformes oder scarlatiniformes Exanthem erscheint, das durch eine Purpura kompliziert werden kann. Ein Exanthem wird fast nie beobachtet.

Maßnahmen zur Verhütung der Serumüberempfindlichkeitsreaktion

Da im Falle primärer Serumüberempfindlichkeit die Frage nach vorheriger Seruminjektion verneint wird, muß die Frage nach Überempfindlichkeitserscheinungen jeder Art immer angeschlossen werden, um solchen Reaktionen vorbeugen zu können. Es sollte daher vor jeder Seruminjektion nach Nesselsucht, Heufieber, Asthma, Quincke-Ödem, Migräne und Ekzem gefragt werden. Die Fragen sollten sich nicht nur auf den Patienten beziehen, sondern auch auf die Blutsverwandten und Familienmitglieder in der Aszendenz ausgedehnt werden.

Da die Angaben der Eltern oft ungenau sind und von Kranken selbst nicht gemacht werden können, ist in jedem Falle eine Vorprobe zu empfehlen. Um die Verträglichkeit des Serums zu prüfen, injiziert man 0,1 ccm 1:10 bis 1:20 verdünnten Serums (physiologische NaCl-Lösung) intrakutan. Wenn nach 10, besser nach 20 Minuten keine Reaktion in Form einer Hautquaddel mit Rotung der Umgebung und Pseudopodienbildung eintritt, so kann die volle Menge Serum gegeben werden. Sind Überempfindlichkeitsreaktionen bekannt, so sollte schon zur intrakutanen Probe eine Verdünnung von 1:1000 Verwendung finden. Die Belastung des praktischen Arztes konnte gemildert werden, wenn jeder Serumpackung eine Ampulle mit verdünntem Serum 1:20 beigelegt wurde.

Statt der Intrakutanprobe kann auch die Augenprobe Verwendung finden. Hierzu wird verdünntes Serum in den Konjunktivalsack geträufelt. Bei Überempfindlichkeit

beginnen nach 10—20 Minuten Bindehautrotung, Brennen und Tränenfluß. Da die hier auftretenden Reaktionen unter Umständen sehr heftig sein können, ist die intrakutane Probe vorzuziehen. In manchen Fällen bleibt die Überempfindlichkeit auf eine Art Serum beschränkt, so daß die Möglichkeit gegeben ist, statt Pferdeserum das für den Menschen verträglichere Serum vom Rind zu benutzen. Schließlich steht auch noch Serum vom Schaf oder von der Ziege zur Verfügung, doch es gibt keine Tierart, deren Serum nicht Serumkrankheit erzeugen könnte. Selbst artgleiches Serum vom Menschen bewirkt zuweilen Reaktionen.

In der eingehenden Anamnese und einer entsprechenden Vorprobe sind also die wichtigsten Maßnahmen zur Verhütung des primären Serumchocks zu sehen.

Zur Verhütung einer Serumkrankheit nach wiederholter Injektion kann eine *fraktionierte Seruminjektion* nach dem alten Verfahren von *Besredka* (8) erfolgen: 0,1 bis 0,2 ccm Serum subkutan, nach 1 Stunde 0,5 ccm, nach einer weiteren Stunde die restliche Serummenge intramuskulär. Das Verfahren von *Stolte* (96) ist deswegen vorzuziehen, weil dem Serum sofort Adrenalin zugesetzt wird. *Stolte* empfiehlt folgendes Schema: Erstinjektion (intramuskulär) von 0,5 ccm Serum mit Zusatz von 0,1 ccm Suprarenin-Lösung 1:1000. Im Abstand von 20 Min. erfolgen die nächsten drei Injektionen mit 1 ccm, 2 ccm, 2 ccm. Sind 5,5 ccm gespritzt, so können nach weiteren 20 Minuten 10 ccm injiziert werden. Weitere evtl. höhere Serumgaben erfolgen dann im gleichen Zeitabstand: 5—10 ccm sind 0,2 ccm Suprarenin-Lösung, größeren Serummengen 0,3 ccm Suprarenin-Lösung 1:1000 zugesetzt. Werden die subkutanen bzw. intramuskulären Injektionen reaktionslos vertragen, so gilt vorstehendes Schema. Sollte nach einer Injektion eine, wenn auch nur leichte, Reaktion auftreten (Pulsbeschleunigung, Unruhe, zartes Exanthem), so muß die gleiche Dosis nach Abklingen aller Erscheinungen noch einmal gegeben werden. Zum zweitenmal wird eine Reaktion sehr selten beobachtet. Auch dann braucht man die Serumgabe nicht abzulehnen, vielmehr sollte die gleiche Dosis wiederholt werden, bis sie reaktionslos vertragen wird. Erst dann kann weiter gesteigert werden.

Für die Praxis ist nach den bisher vorliegenden Erfahrungen daran festzuhalten, daß eine Seruminjektion nur dann vorgenommen wird, wenn Suprarenin (1:1000) zur Hand ist. Die intravenöse Injektion von Diphtherieserum ist bei der Serumprophylaxe nicht zu empfehlen.

Zur Vinderung der Gefahren bei der Serumkrankheit im engeren Sinn (Gruppe 3) haben sich die Hersteller von Serum nicht ohne Erfolg bemüht, durch gereinigtes Serum die Menge des injizierten Fremdeiweißes auf ein Mindestmaß zu beschränken. Allerdings gelingt es nicht, die Artspezifität von Tiereserum ganz aufzuheben, hingegen ihre Schutz Eigenschaft zu erhalten. Somit bleibt nur eine weitgehende Reinigung mit Hilfe fraktionierter Ausfällung (Salz-Alkohol) oder durch fermentative Aufbereitung. Es hatte sich nämlich herausgestellt, daß antitoxisches Globulin proteolytischen Fermenten gegenüber weniger empfindlich ist als das begleitende Serumweiß. Seit Anwendung dieses sogenannten *Fermoserums* ist die Serumkrankheit seltener geworden.

Zur Therapie der Sofortreaktion nach Seruminjektion haben sich die mehrmaligen subkutanen Injektionen von 0,2—1,0 ccm 1%iger Adrenalin-Lösung bewährt. Nur bei schwerem anaphylaktischen Schock sollte Adrenalin-Lösung intravenös verabreicht werden. Besser als langsame Kalziumglukonat-Injektion (10 ccm einer 10 bis 20%igen Lösung) scheinen bei schweren Erkrankungen ACTH, Cortison, Prednison oder Predni-

solen zu wirken (16/62). Handelt es sich um eine gewöhnliche Form der Serumkrankheit, so bedarf es keiner besonderen Therapie. Wichtig bleibt die oben besprochene Prophylaxe dieser häufig vermeidbaren Erkrankung. Für die Praxis ist zu empfehlen, daß jeder Arzt nach langsame subkutaner oder intramuskulärer Injektion 20 Minuten wartet, ob der Patient die Injektion gut vertragen hat. In keinem Falle sollte schließ lich die Furcht vor einer Überempfindlichkeitsreaktion dazu führen, eine notwendige Seruminjektion zu unterlassen.

Zusammenfassung

Überblickt man die Ergebnisse, so ist in der Wirksamkeit der aktiven Diphtherieschutzimpfung im Hinblick auf eine Verminderung der Letalität nicht zu zweifeln. Die Erfahrungen der letzten 10 Jahre, besonders in Frankreich und in der Bundesrepublik, haben wiederum gelehrt, daß die kunstgerechte Durchführung der aktiven Diphtherieschutzimpfung keinen absoluten Schutz vor der Erkrankung gewährt. Für die Praxis hat die Tatsache insofern große Bedeutung, als jeder Arzt auch bei Schutzgeimpften mit einer Diphtherieerkrankung rechnen muß und schon im Verdachtsfalle der Erkrankung ebenso wie bei den Ungeimpften antitoxinhaltiges Serum verabfolgen, also die passive Immunisierung durchführen sollte. Angehörige eines erkrankten Kindes lassen sich am besten durch Simultanimpfung schützen (Serum mit 500 bis 2000 AE nebst nachfolgender aktiver Schutzimpfung). Bei geimpften Personen reicht die Wiederholungsimpfung (s. u.) aus.

Indikation und Durchführung. Die Diphtherieschutzimpfung ist in der Bundesrepublik freiwillig. Für epidemiologische Ausnahmehbedingungen mußte allerdings gesetzlich festgelegt werden, daß Pflichtimpfungen für bestimmte Jahrgänge (1—14 Jahre) angeordnet werden können. Dieses Vorgehen hat sich in Baden-Württemberg, Rheinland-Pfalz und in Berlin durchaus bewährt. Kommen in Kinderheimen, Knippen und Internaten immer wieder Diphtherieerkrankungen vor, so ist die Schutzimpfung unbedingt zu empfehlen. Besonders unerwünscht sind in Erholungsheimen Erkrankungen an Diphtherie, so daß eine rechtzeitig vorgenommene Diphtherieschutzimpfung für alle zur Versendung vorgesehenen Kinder angezeigt ist.

Die Diphtherieschutzimpfung sollte allein oder besser noch zusammen mit der Impfung gegen Tetanus und Keuchhusten früh im 1. Lebensjahr begonnen werden. Als Impfstoff hat sich in Deutschland vorwiegend das an Aluminiumhydroxyd adsorbierte gereinigte Formoltoxoid bewährt. Zweimalige, noch besser dreimalige subkutane oder intramuskuläre Injektion jeweils im Monatsabstand ist geeignet. Bei einer Impfstoffmenge von 0,5—1,0 ccm eine gute Basisimmunität zu erzielen. Als günstiger Zeitpunkt im Säuglingsalter wäre der Zeitraum vom III.—V. Lebensmonat zu nennen. Vom 7. Monat ab bleibt dann genügend Zeit für weitere Impfmaßnahmen. Wiederholungsimpfungen sollten im 2., 6. und 14. Lebensjahr, letztere mit verminderter Dosis (0,1—0,3 ccm) erfolgen.

Diesen Routine-Wiederimpfungen sind die wichtigen *Wiederholungsimpfungen bei Exposition* an die Seite zu stellen, bei denen eine rasche Erhöhung des Antitoxintiters erreicht werden soll. Nach Diphtheriekontakt wird man dann im Gegen-

satz zu den Routineimpfungen Einzelimpfstoff bevorzugen der leichtlöslich und gut resorbierbar sein soll (Toxoid)

Gegenindikationen Akute Erkrankungen bilden eine zeitlich bemessene Kontraindikation. Bei Anamnese mit Humleiden und starken Fieberreaktionen mit oder ohne Krampf nach vorangegangenen Impfungen sollte ebenfalls nicht geimpft werden. Schwere Allergiker können dagegen vorsichtig mit kleinen häufigen Dosen von Diphtherieimpfstoff immunisiert werden. In diesem Falle sollte bei Kindern über 10 Jahre vor Verabreichung der vollen Impfdosis die Empfindlichkeit gegen Diphtherietoxoid getestet werden. Dazu injiziert man intrakutan 0,1 ccm einer Verdünnung 1:100 von flüssigem Diphtherietoxoid. Nach 48 Stunden wird abgelesen. Eine positive Reaktion besteht dann, wenn Rötung und Infiltration in einem Durchmesser von 10 mm oder mehr vorhanden sind (59). In solchem Fall sollte zunächst 0,05 ccm Impfstoff subkutan gegeben und im Wochenabstand noch 4 Injektionen (jeweils doppelte Dosis) verabfolgt werden, bis eine Impfstoffmenge von 0,75 ccm erreicht ist.

Es ist heute bewiesen, daß uns mit der Diphtherieimpfung eine wirksame Bekämpfung der Diphtherie als Seuche möglich ist. Die Statistiken der Weltliteratur lassen erkennen, daß wir bei den Ungeimpften 5—10mal häufiger als bei Geimpften mit Erkrankungen zu rechnen haben. Je nach Schwere der Epidemie ist die Letalität der Nichtgeimpften 2—11mal größer als bei Geimpften. Besonders gute Erfolge sind zu erwarten, wenn 70% der Bevölkerung und mehr geimpft worden sind. Die Diphtherieimpfung kann heute als weitgehend ungefährlich und sehr wirksam bezeichnet werden.

Die prophylaktische *passive Immunisierung* mit Diphtherieserum wird vorgenommen, wenn ein sofort einsetzender Schutz gegen Erkrankung in Anstalten oder sonstigen Gemeinschaften erzielt werden muß. Dazu reichen 500—2000 AE aus. Nach Möglichkeit sollte Farnoserum gewählt werden, um der besprochenen Serumüberempfindlichkeit entgegenzuwirken.

Schrifttum

- 1 Anders W u E Meier Zbl Bakt Org 168 61 (1957)
- 2 Anderson J M and H Morris Lancet I 537 (1950)
Anderson J M C E Hapgood P McLeod and E Thompson J Path Bact 34 667 (1931)
- 3 D'Antona C Rev immunol Paris 14 101 (1950)
- 4 Barr M A T Glenny u K J Randall Lancet II 3,4 (1949)
— Lancet I 6 (1950)
Barr M A T Glenny u H Pansch Lancet I 713 (1950)
Barr M A T Glenny u N R Butler Brit Med J 4940 635 (1955)
- 5 Behr W Die Diphtherie Erg inn Med 5^o 160 (1937)
- 6 v Behring E Dtsch med Wschr 16 1145 (1890)
— Dtsch med Wschr 39 873 (1913)
— Verh dtsch Kongr inn Med 31 I (1914)
— Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten Verlag August Hirschwald Berlin 1912
- 7 Beisheim W Dtsch med Wschr 74 1246 (1949)

- 8 Bestedka A Ann Inst Pasteur 31 900 (1907)
— Ann Inst Pasteur 37 935 (1923)
- 9 Brainard H D W Kiyam M Scaprono u L O'Carra New England J Med 241 500 (1952)
- 10 Brandon C and D T Fraser J of Immunolog 31 397 (1936)
- 11 Brieger A und C Frankel Berliner klin Wschr 27 211 (1890)
- 12 Mc Closkey B P Lancet I 659 (1950)
- 13 Chuberg K W und G Tarnowsky Dtsch Arztebl 71 III (1914)
- 14 Conradus H Berliner Statistik 10 151 (1906)
- 15 Eaton M D J Bacteriology 31 347 (1936)
— J Bacteriology 31 367 (1936)
- 16 Ehrlich P H Klin Jb 6 299 (1897) zit in H Schmidt Grundlagen der spezifischen Therapie Bruno Schultz Berlin 1910 S 454
- 17 Eicke R Mschr Kinderheilk 97 86 (1919)
- 18 Fanconi/Wallgren Lehrbuch der Pädiatrie Benno Schwabe Basel Stuttgart 1936
- 19 Faragó F Zschr Hyg 118 417 (1936)
- 20 Fraser D T E L Bavery u K C Halpern Canad public Health 31 376 (1940)
Fraser D T Bull N Y Acad Med 21 332 (1919)
- 21 Geffen D H Med Offr 83 137 (1900)
- 22 Georgi W zit b H Schmidt Behringwerk Mitt 21 57 (1912)
- 23 Glenn A T J of Hyg 13 63 (1913)
Glenn A T u H J Sudmersen J of Hyg 20 170 (1921)
Glenn A T u B E Hopkins Brit J exp Path 4 283 (1923/1924)
Glenn A T u C G Pope J Path Bact 27 261 (1924)
Glenn A T et al J Path Bact 29 38 (1926)
Glenn A T u M Barr J Path Bact 31 131 (1931)
- 24 Gobel Fr u J Stroder Dtsch med Wschr 35/36 399 (1919)
- 25 Gottstein A Epidemiologische Studien über Diphtherie und Scharlach Berlin 1895
— Die Periodizität der Diphtherie und ihre Ursachen Berlin 1903
— Ther Mh 12, 605 (1901)
— Ther Mh 16 177 (1922)
- 26 Grant J Brit med J II 66 (1953)
- 27 Graser C Praxis Bern 45 630 (1956)
- 28 Greenberg L Bull World Health Organizat 13 367 (1955)
Greenberg L F R Chown R E Willits A N Beattie J L Gayton u G C Kenning Canad J Publ Health 45 103 (1954)
- 29 Gautier P Méd et Hyg 10 230 (1902)
- 30 v Groer F u K Kassowitz Zschr Immunitt forsch 28 327 (1919)
- 31 Gross W O Dtsch med Wschr 79 829 (1954)
- 32 Gundel M Die ansteckenden Krankheiten Georg Thieme Verlag Stuttgart 1950
— Dtsch med Wschr III 1145 (1935)
- 33 Halpern S R u D Halpern J of Pediatr 47 60 (1955)
- 34 Heinzmann K u L Grun Dtsch med Wschr 31/32 437 (1917)
- 35 Hempel H C Kinderarztl Praxis 22, 364 (1954)
— Dtsch Gesundheitsw III 566 (1903)
- 36 Hill A B u J Knowelden Brit med J II 1 (1950)
- 37 Holt L H Lancet I 282 (1947)
— Developments in diphtheria prophylaxis London 1950
Holt L H u G Bousfield Brit med J I 695 (1949)
- 38 Hottinger A Die Diphtherie Handb d Inn Med Bd I Springer Berlin 1907
- 39 Hughes R H British Med J 1916 685
- 40 Ipsen J J of Immunology 54 325 (1946)
- 41 Jensen Cl C Soc Biol 108 532 539 543 552 555 577 (1931)
- 42 Joppich G Öff Gesundheitsd 13 1 (1951)
— Kinderarztl Praxis 21 399 (1953)
- 43 Kappert A Schweiz med Wschr 73 257 (1943)

- 44 Kleinwiesendahl H Jb Kinderheilk 80 263 (1917)
— Behringwerk Mitt 21 100 (1912)
— N med Welt 6 210 (1930)
— Kinderärztl Praxis 10 31 (1931)
- 45 Koehn A u J Möller Ärztl Wschr 10 377 (1950)
- 46 Kötting U u G Funke Klin Wschr 19/20 347 (1949)
- 47 Korus R F R M Albrecht u F H Locke Amer J Pub Health 42 153 (1952)
- 48 Lahart D C Brit med J 4506 370 (1953)
- 49 McLeod J W u B T Robinson Bact Rev 7 1 (1943)
— Lancet I 97 (1918)
— J Path 62 137 (1950)
- 50 Liebling J u H H Schmitz J Pediatr 23 430 (1943)
- 51 Löffler F Mitt Reichsgesundh Amt 2, 491 499 (1884)
- 52 Löwenstein E Zschr Hyg 6., 491 (1909)
— Zschr exper Path u Ther 15 283 (1913)
- 53 Martin J K Arch Dis Childh 25 1 (1950)
- 54 Mason J H J Hyg London 48 418 (1950)
— Lancet I 504 (1951)
- 55 O'Meara R A Q J Path Bact 51 317 (1940)
— Mschr Kinderheilk 98 57 (1950)
- 56 Melnik J H u N Lednunko J Inf Dis Chicago 90 279 (1952)
- 57 Mertens E Helvet paediatr Acta 5 95 (1950)
- 58 Moloney P J u C J Fraser Amer J Publ Health 17 1027 (1927)
- 59 Mueller J H J Bact Baltimore 36 499 (1935)
- 60 Müller W u G Jacoby Klin Wschr 18 819 (1936)
- 61 Mumme K Hamburger Ärzteblatt 1948 2, 4
- 62 Nelson, W E Textbook of Pediatrics Sixth Edition W B Saunders Company Philadelphia & London 1956
- 63 Nicolle A D Césari et P Déba zit b H Schmidt Behringwerk Mitt 21 57 (1942)
- 64 Norlin G Acta path Scand 1943 Suppl 50
- 65 Northrop J H J Gen Physiol 25 465 (1942)
- 66 Oster H Off Ges Dienst 16 13 (1954)
- 67 Pappenheimer A M u S J Johnson Brit J Exper Path 17 335 (1936)
Pappenheimer S M jr H P Lundgren u J W Williams J Exper Med 71 247 (1940)
- 68 Paschlau G Z Hyg 129 42 (1949)
— Dtsch med Wschr 10 313 (1949) Dtsch. med Wschr 8 245 (1949)
- 69 Pillemer L L Blum J H Lepow O A Ross E W Todd u Al C Wardlaw Science 120 279 (1954)
- 70 Pirquet, C u H Schick Die Serumkrankheit. Wien 1905
- 71 La Piazza M E Suzzi Valli S Migliarese-Maestani u H Candela Clin pediatr 37 100 (1955)
- 72 Pope C G Brit. J Exper Path 13 207 (1932)
Pope C C u M F Stevens Lancet II 1190 (1932)
— Brit J Exper Path 11 241 (1933)
- 73 Prügge R Arb Paul Ehrlich Inst. 51 108 (1951)
— Bull World Health Organizat 9 843 (1953)
— Bull World Health Organizat 13 473 (1955)
— Arzneimittel Forsch 5 407 (1955)
— Arzneimittel Forsch 8 1 (1950)
- 74 Prunzing F Württembg med. Korrespond 59 1 (1889)
— Handb d med Statistik Jena 1906
- 75 Ramon G Compt. rend Acad sci Paris 177 1338 (1923)
— Ann Inst Pasteur 38 I (1924)
— Compt rend Soc Biol Paris 93 506 (1925)
— La lutte préventive contre les maladies infectieuses de l'homme et des animaux domestiques au moyen des vaccins Paris 1955

- 76 Mc Reynolds W U W H Havener u M A Petrocelos Amer J Dis Child 88 691 (1953)
- 77 Rendu H Brit Med Journ 4:37 839 (1917)
— Schweiz med Wschr 1918 307
— Presse méd 60 364 (1952)
- 78 Rosa A u M La Placa Giorn mal infett parasit 8 41 (1950)
Rosa A M La Placa A Fucilli u G Iodi Clin pediatri 80 727 (1954)
- 79 Rothen A J Gen Physiol 25 457 (1942)
- 80 Roux E u M A Yersin Ann Inst Pasteur 2, 629 (1885)
— Ann Inst Pasteur 3 273 (1889)
— Ann Inst Pasteur 4 395 (1890)
- 81 de Rudder B Die akuten Zivilisationsseuchen Georg Thieme Verlag Leipzig 1934
— Z Kinderheilk 61 265 (1914)
- 82 Rudolph G u J Cohen J Am med Ass 102 900 (1931)
- 83 Santopadre G u I Poli Clin pediatri 37 493 (1953)
- 84 Siebenmann Ch J Path Bact 43 261 (1936)
- 85 Siegl J Arch Kinderh 88 525 (1929)
- 86 Siegert P Dtsch med Wschr 74 769 (1919)
- 87 Sorrentino C Pediatra 39 849 (1931)
- 88 Spranger H Veröffentlichungen auf dem Gebiet der Medizinalverwaltung VII Hft 3 Verlag Richard Schoetz Berlin 1927
- 89 Sutherland J M Arch Dis Childh London 28 149 (1953)
- 90 Schäfer K H Dtsch med J 3 112 (1952)
- 91 Schall L Dtsch med Wschr 22, 781 (1938)
- 92 Schmidt H Grundlagen der Spezifischen Therapie Bruno Schultz Berlin 1940
— Behringwerk Mitt 1950 Hft 23
— in K Hansen Allergie Georg Thieme Verlag Stuttgart 1957
- 93 Schneider L u J Szathmarv Z Immunforsch 91 465 (1935)
— Z Immunforsch 93 169 177 189 (1939)
— Z Immunforsch 98 21 (1940)
- 94 Scholz W Zschr ges exper Med 32 158 (1933)
- 95 Stammier A Ärztl Wschr 3/4 42 (1919)
- 96 Stolte K Kinderärztl Praxis 19 35 (1951)
- 97 Telegi J u G Polgar Orv hétl Budapest 1953 555
- 98 Vahlquist Bo Lancet I 18 (1949)
Vahlquist Bo U Murray u G Persson Acta paediatr Scand 35 13 (1949)
Vahlquist Bo u C Hogstedt J Immunol 62 272 (1949)
Vahlquist Bo u Nordbrink Acta paediatr 41 53 (1952)
Vahlquist Bo L Hesselvik u H Fransson Acta paediatr 43 15 (1954)
- 99 Vogelsang T M J of Infect Dis Chicago 85 17 (1949)
- 100 Wergeland H Nord hyg Tskr 28 141 (1947)
- 101 Wildfuhr G Zschr inn Med 4 510 (1949)
— Arch Hyg 133 195 (1950)
- 102 Wilson G S et al Lancet II 1223 (1956)
- 103 Wishart F O Canad Publ Health J 34 509 (1943)
Wishart F O C W Carr u L K Jackson Canad Publ Health J 43 121 (1952)
- 104 Wohlfeil T Die Diphtherieseuchenwelle in Deutschland und ihre Bekämpfung mittels der aktiven Schutzimpfung Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Volksgesundheitsdienstes Berlin 1939
- 105 World Health Org Techn Rep Ser 1953 61
- 106 Wright C P u W M Clark Brit med Journ II 46 (1944)

DIE TETANUSSCHUTZIMPFUNG

von F. Hansen

Geschichtliche Entwicklung

1891 bewiesen *Carle* und *Rattone* die künstliche Übertragbarkeit eines Tetanus vom Menschen auf Versuchstiere. Im selben Jahre gelang es *Nicolaier* mit anaeroben im Erdboden vorkommenden Bakterien experimentell Starrkrampf zu erzeugen. Die gleichen Erreger wies *Rosenbach* 1886 auch beim tetanuskranken Menschen nach. Bald darauf glückte *Kitasato* die Reinkultur von *Clostridium* (Cl) tetani (1888) und 1891 wies *Kitasato*, *Brieger* u. a. in Kulturfiltraten das Tetanustoxin nach, mit dem es *Behring* u. *Kitasato* gelang 1890 von Kaninchen und 1891 von Pferden Antitoxin zu gewinnen. (1. 2.) 1946 stellten *Pillemer* u. Mitarb. das Toxin in kristallisierter Form dar.

Bald schon wurde die recht begrenzte Heilwirkung des antitoxischen Serums bei manifestem Tetanus erkannt. Die rechtzeitige prophylaktische Serumgabe bewährte sich dagegen bei zahllosen Verwundeten des I. Weltkrieges; sie verhütete einen großen Teil der qualvollen Erkrankungen an Starrkrampf mit ihrem so häufig tödlichen Ausgang.

Erste Versuche mit einer aktiven Immunisierung machten 1909—1919 *Eisler* und *Louenstein* in Wien; sie benutzten nach dem Vorgang von *Burckhard* (1895) und *Salkowsky* (1898) ein formolisiertes Toxin. Es gelang ihnen bei Tieren eine mäßige Immunität anzuregen. Weitere Versuche an 24 Menschen schlugen fehl; das Serum der Immunisierten neutralisierte noch nicht einmal 1 Dosis letalis minima (Dlm) für Mäuse. Auch Versuche von *Vallée* und *Bary* (1917) an 7 Verwundeten mit einem durch Jodtrichlorid abgeschwachten Toxin blieben ohne praktische Folgen. 1921 immunisierten *Buxton* und *Glenny* Pferde erfolgreich mit Toxin-Antitoxingemischen. Die entscheidenden Versuche, die die aktive Immunisierung gegen Tetanus zu der erfolgreichsten Schutzimpfung gegen eine bakterielle Infektion machten, stammen von *G. Ramon*, der 1923 mit *Descombey* bei Pferden und 1924 mit *Zoeller* beim Menschen eine solide antitoxische Immunität erzeugen konnte. *Ramon* benutzte wie *Louenstein* als Antigen ein durch Formol entgiftetes Toxin, das er *Anatoxin* nennt und das im deutschen und englischen Sprachraum mit *Toxoid* bezeichnet wird. Wegen der starken und anhaltenden Impfmunität wurde die aktive Tetanusschutzimpfung 1936 für die französische Armee obligatorisch gemacht. Der Großteil der englischen Truppen ließ sich seit 1938 freiwillig impfen. Bei Kriegseintritt waren alle Angehörigen der USA Streitkräfte aktiv gegen Tetanus immunisiert. Diese Maßnahme bewährte sich glanzend (3. 4. 5. 6. 7. 8.).

Je mehr die Erinnerung an den I. Weltkrieg verblaßte, desto häufiger bezweifelte man den Nutzen der Serumphylaxe. Die Diskussion wurde durch die zwar nicht häufigen, aber unzweifelhaften Versager, die Begleit- und Folgeerscheinungen und die sehr seltenen schweren, ja sogar tödlichen Schockreaktionen entfacht. Trotz man

der Vorschläge (9-10) führte man die aktive Immunisierung, die alle Unzulänglichkeiten der passiven Prophylaxe beseitigt, außer bei dem kleinen Kontingent der Fallschirmjäger in der Deutschen Wehrmacht nicht ein. Mangel an Einsicht und Schwerfälligkeit verurteilten viele deutsche Soldaten zu einem qualvollen Tod. Selbst 1952 konnte man noch lesen, nachdem die Weltöffentlichkeit längst über die kaum zu überbietenden Erfolge der aktiven Schutzimpfung unterrichtet worden war, der Nutzen der aktiven Immunisierung sei noch nicht erwiesen (11).

Inzwischen haben die meisten Länder Impfprogramme entwickelt, die die Tetanusschutzimpfung in Kombination mit der Diphtherie- und Keuchhustenschutzimpfung schon bei Säuglingen vorsehen. Diese Methode hat sich in weitem Umfang durchgesetzt und beginnt zunehmend Früchte zu tragen.

Der Keim und sein Gift

C. tetani ist ein obligater Anaerobier in jungen Kulturen grampositiv, in älteren Kulturen oft gramnegativ. Die Größe ist $4-10 \mu$ $0.4-0.6 \mu$. Fadenbildung kommt vor. Charakteristisch sind die Trommelschlegelformen der sporenhaltigen Stäbchen und die wegen peritricher Begeißelung lebhafte Beweglichkeit, die bei Zutritt von O_2 rasch verloren geht (12). Bisher sind wenigstens 10 Typen serologisch unterscheidbar, wobei das thermolabile Geißel- oder H-Antigen die Typen charakterisiert, während das gruppeneigene thermostabile somatische polysaccharidhaltige O-Antigen im wesentlichen bei allen Typen gleich ist.

Die Keimisollierung gelingt am besten im Tierversuch. Mäusen oder Meerschweinchen wird das Untersuchungsmaterial in eine Hauttasche geimpft. Die Begleitflora kann vorher durch Erhitzen abgetötet werden. Tetanussporen überdauern meistens eine Wärmeeinwirkung von 100° über 1-2 Stdn. Mit dem Organbrei infizierter Tiere werden Kulturen angelegt, z. B. auf Leberbouillon nach Taro (1) oder auf Thioglykolatnährböden, Kultursubstrate für die Impfstoffherstellung dürfen kein Pepton enthalten, wegen seiner starken allergisierenden Wirkung, es wird durch Kaseinhydrolysat oder Schweinemagenhydrolysat ersetzt. Fe ist als Wachstoffsstoff unentbehrlich. Toxin wird bei konstanter Temperatur von $33-37^\circ C$ optimal gebildet (3).

Nicht alle Stämme machen auf bluthaltigen Nährböden eine geringe Hämolyse, die immunologische Funktion dieses *Tetanolysins* ist unwesentlich. Noch ungeklärt ist die pathogenetische Bedeutung der antigenen *Gelatinase* und der inkonstant gebildeten *Peptidase*. Der wichtigste Bestandteil von *C. tetani* ist ein starkes krampferzeugendes Gift, das *Tetanospasmin*, das in flüssigen Nährböden erst am Ende der Wachstumsperiode nach 8-10 Bebrütungstagen meßbar zunimmt. Außer den pathogenen, giftbildenden Stämmen gibt es Keime mit geringem oder fehlendem Giftbildungsvermögen. Das Toxin wird während des Kulturwachstums vielleicht nur von zugrunde gehenden Bazillen (13) in die Nährflüssigkeit abgegeben, es wird durch Hitze, Oxydation und durch Ultraschall bei Gegenwart von O_2 rasch zerstört. In 40%igem Methylalkohol bei pH 4,5-5,25 bei Ionenstärke 0,09 und bei $-5^\circ C$ fällt das Tetanustoxin quantitativ aus. Pillemer (14) gewann so ein gereinigtes Toxin, dessen Dlm für Mäuse auf mg N bezogen 6.6×10^{-7} betrug. Das kristallisierte Toxin verliert bei $0^\circ C$ schnell seine Giftigkeit, ohne indessen seine antigenen Eigenschaften einzubüßen, es wird also in ein Toxoid umgewandelt. Auch in Bouillonkulturen bildet sich stets neben dem Toxin eine wechselnde Menge Toxoid, das zum Unterschied von dem durch Formol erzeugten Toxoid als *Ehrlichsches Toxoid* bezeichnet wird. Es entsteht durch Verbindung der toxophoren Gruppen zweier Toxinmoleküle. Von den verschiedenen experimentellen Möglichkeiten, Tetanustoxin bei Bewahrung seiner antigenen Eigenschaften zu entgiften, ist die Gewinnung des irreversiblen Formoltoxoids für die Immunisierung von Mensch und Tier am geeignetsten.

Natürliche Tetanusimmunität

1 *Resistenz*. Die Giftempfindlichkeit verschiedener Tierarten schwankt in sehr weiten Grenzen. Bei Verwendung ungereinigter Toxine waren Meerschweinchen 6mal empfindlicher als Mäuse, Pferde sogar 12mal. Menschen scheinen die gleiche Giftempfindlichkeit wie Pferde zu besitzen. Dagegen waren Kaninchen 100mal weniger empfindlich als Mäuse, und Hühner sogar 30 000mal. Die unterschiedliche Giftempfindlichkeit beruht nicht auf dem Mangel oder Vorhandensein von Antitoxin. Fette haben ein starkes Giftbindungsvermögen und können Toxin in eine ungiftige Form umwandeln. Dies wurde die erstaunliche Widerstandsfähigkeit vieler Vogelarten erklären, da die Dotter reichlich ungesättigte Fettsäuren enthalten. 10 γ einer konjugierten Fettsäure entgiften 1 Dlm für die Maus (15).

2 *Immunität*. Im Darm von Wiederkäuern ist *Cl. tetani* fast regelmäßig zu finden. Die wechselnde Antitoxinmenge im Serum von Schafen und Ziegen kann daher als Folge einer dinteralen Antigenaufnahme verstanden werden. Am meisten Antitoxin besitzen Rinder, und zwar Kuh bei weitem mehr als Ochsen. Bei Stieren wurde kein Antitoxin gefunden. Es ist unbekannt, ob eine Geschlechtseigentümlichkeit hierfür die Ursache ist oder der fehlende Weidegang der Stiere. Bei vielen anderen Säugetieren wurden nur Spuren oder kein Antitoxin nachgewiesen (16).

Beim Menschen konnten *Ramon* und *Zoller* niemals natürlich erworbenes Tetanusantitoxin feststellen, obwohl ihre Methode einen Antitoxintiter von 1 : 20 000 noch sicher erfaßte. *Tenbroek* u. *Bauer* (17) berichten demgegenüber, daß bei Chinesen Tetanusbazillen oft im Darm vorkommen, daher waren auch gewisse Mengen Antitoxin im Serum nachweisbar. Auch *Bu ello* (18) hält *Cl. tetani* für einen Keim, der regelmäßig im Darm gesunder Menschen vorkommt. *Mayer* (19) gelang dagegen der Keimnachweis im Stuhl nur ausnahmsweise. Demnach wird man mit regionalen, viel leicht ernährungsbedingten Unterschieden rechnen müssen. Neugeborene haben keine Antikörpermitgift, die die Immunisierung stören könnte.

Experimentelle Grundlagen

Nach manchen Schwierigkeiten setzte sich das *Louenstein'sche* Verfahren zur aktiven Immunisierung von Pferden durch. Mit 2mal 10 ml Rohtoxoid in 1 Monat Abstand wurden die Pferde französischer Garnisonen geimpft. Auf 22 000 Pferde und Maultiere kamen vor Einführung der Schutzimpfung jährlich 59 Erkrankungen und 41 Todesfälle an Tetanus. Kein vakziniertes Tier starb, nur 1 Tier erkrankte. Die Antitoxinbildung wurde durch Zusätze von Tapioka zum Impfstoff um das 10- bis 50fache gesteigert. Pferde mit einem Antitoxingehalt im Serum von $\frac{1}{500}$ AE/ml waren gegenüber einer künstlichen Infektion immun. Bei immunisierten Tieren führte die Tetanusinfektion zu einem gewaltigen Titeranstieg. Kaninchen und Meerschweinchen lassen sich gut mit Tetanustoxoid immunisieren, und selbst Hühner, die eine so hochgradige Giftresistenz besitzen, können zur Antitoxinbildung angeregt werden (16). Bei Rhesusaffen überrascht die Schnelligkeit, mit der immunisierte Tiere auf eine Auffrischdosis

reagieren schon nach 5 Stdn war der Ausgangstiter um das 2^{1/2}-fache angestiegen danach verlangsamte sich die Geschwindigkeit der Antikörperbildung. Sie hielt bis zum 15. Tag an und ging dann wieder zurück. Das Reaktionsvermögen war bei geringem Ausgangstiter besser als bei höherem. Individuelle Schwankungen waren unverkennbar (20).

Der Impfstoff

Herstellung. Das sterile wäßrige Filtrat einer Kulturlösung wird mit Formaldehyd versetzt und 4 Wochen lang bei 38—40° C gehalten. Es soll nur so viel Formaldehyd gesetzt werden wie zur Entgiftung benötigt wird, ein größerer Überschuß als 0,02% freies HCOH ist nicht erlaubt (21).

Zur Zucht von *Cl. tetani* sind Nährboden vorgeschrieben, die keinerlei Pferdeeiweiß oder Pepton (Witte, Berna) enthalten. Gruppenspezifische Substanzen für die menschlichen Blutgruppen sollen möglichst ganz fehlen. Der Gehalt an Blutgruppensubstanz A darf 0,004 mg/ml, der Gehalt an Blutgruppensubstanz B darf 0,08 mg/ml nicht übersteigen.

Eine derart formalisierte Toxinlösung liefert ein *Rohtoxoid* in flüssiger Form, also einen Fluidimpfstoff. Er wurde von Ramon mit großem Erfolg verwendet. Die Begleitstoffe der keimfreien Kulturfiltrate fördern die Antitoxinbildung, zugleich können sie aber auch die Verträglichkeit beeinträchtigen. Zur Gewinnung möglichst verträglicher und wirksamer Impfstoffe schien es ratsam, das Rohtoxoid zu reinigen und zu konzentrieren. Das Formoltoxoid läßt sich von den N-haltigen Bestandteilen der Kulturflüssigkeit durch Fällung mit Azetontrichloroessigsäure oder bevorzugt mit Ammonsulfat trennen oder an $Al(OH)_3$ adsorbieren. Die so gewonnenen Toxoidmengen werden durch Dialyse oder Elution in lösliche Form gebracht. Die gereinigten Toxoide können zu Fluidpräzipitaten oder Adsorbatimpfstoffen aufgearbeitet werden.

Der Zusatz von *Adjuvantien* hat den Zweck, die durch den Impfstoff angeregte Antikörperbildung zu verstärken. Ramon fügte deshalb seinem Anatoxin bei der Immunisierung von Pferden Tapioka oder $CaCl_2$ zu. Beim Menschen versuchte man Präzipitimpfstoffe mit Kalialaun (Glenny) oder $Al_2(SO_4)_3$ (Holt und Bousfield) und das besser verträgliche $Al(OH)_3$ (Lindenstrom, Lang, S. Schmidt) mit dem die meisten der heute üblichen Adsorbatimpfstoffe hergestellt werden. Auch der Zusatz von Typhus Paratyphus A und B Vakzine oder von Pertussisimpfstoff fördert die antigene Wirkung des Toxoids. Alle Adjuvantien machen an der Injektionsstelle eine mehr oder weniger deutliche Entzündung. Es scheint, daß die hierdurch erzielte Stimulierung des Mesenchyms die wesentliche Ursache für die verstärkte Antikörperbildung ist. Vielleicht hat hierbei Al eine spezifische Funktion, denn der Körper braucht es bei Immunisierungsprozessen (22). Lokal fand man eine starke Anhäufung phagozytierender Zellen, die Impfstoff enthielten. Die etwas verzögerte Resorption der Adsorbatimpfstoffe kann die verstärkte immunogene Wirkung nicht erklären. Der Zusatz der Al-Verbindungen steigert die Wirksamkeit des Tetanustoxoids um mindestens das 70fache. Der Impfstoff der Behringwerke enthält 25 Vol. Proz. einer

$\text{Al}(\text{OH})_3$ Suspension mit 1% $\text{Al}_2\text{O}_3 = 25 \text{ mg Al}_2\text{O}_3/\text{ml}$ und 0.5% Phenol zur Konservierung. Die Bestimmungen der INH verbieten Phenolzusätze (21).

Wertbemessung. Trotz mancher Unzulänglichkeiten wird zur Schätzung des Antigengehaltes der von Ramon inaugurierte *Flockungstest* gern benutzt. Bei Mischung abgestufter Mengen eines standardisierten antitoxinhaltigen Serums mit konstanten Mengen einer Toxoidlösung kommt es durch Bindung des Toxoids an Antitoxin zu einer Fällung. Die Reaktion verläuft in neutralen Gemischen optimal. Das Röhrchen mit der frühest sichtbaren Flockung enthält also ein neutrales Gemisch, dessen Toxoidgehalt als Lf-Wert (Limes Flockungswert) angegeben werden kann, da der Antitoxingehalt bekannt ist. 1 Lf entspricht 1 E Antitoxin. Die in das Fällpräzipitat eingegangenen Toxoidmengen beweisen wohl ihre Bindungsfähigkeit an Antitoxin, aber damit ist ihre immunisatorische Wirkung noch nicht definiert, diese kann je nach Ausgangstoxin verschieden sein.

Die zuverlässigste Aussage über die immunogenen Eigenschaften eines Impfstoffes gestattet die Bestimmung des *Schutzwertes* nach Prigge (23). Hierbei werden 350 g schwere Meerschweinchen mit verschiedenen Toxoiddosen immunisiert. Nach 28 Tagen gibt man eine Testdosis Tetanustoxin, die so bemessen ist, daß 50% nicht immunisierter Tiere nach 5 Tagen sterben. Diejenige Toxoiddosis, die den Tod der Tiere gerade verhindert, ist 1 Schutzereinheit (SE). Diese Methode ist in Deutschland seit dem 1. 8. 1939 zur staatlichen Prüfung vorgeschrieben. 1952 wurde sie auch von der Weltgesundheitsorganisation übernommen. Deutsche Impfstoffe müssen mindestens 30 SE/ml enthalten (Tabelle 1 s. S. 46/47).

Nach einer aktiven Immunisierung werden je nach Tierart, Antigencharge und Menge, Zahl und zeitlichem Abstand der Impfstoffgaben wechselnde Mengen von Antitoxin gebildet. Der Antitoxingehalt eines Serums wird nach Einheiten bemessen: eine Einheit neutralisiert die Giftwirkung einer bestimmten Menge eines Standardtoxins im Tierversuch. Dabei ist eine Dlm die Giftmenge in 0.4 ml Flüssigkeit, die eine Maus von 16 g Gewicht nach s. c. Injektion in 4 Tagen tötet; dies entspricht $6.6 \times 10^{-7} \text{ mg N}$ eines kristallisierten Toxinpräparates (14).

Bis 1928 galten die Behringseinheiten (BE); dann führte man die danische Antitoxineinheit ein. 1 BE entsprach 160 AE. Seit dem 10. 2. 1939 waren in Deutschland 3000 AE als Schutzdosis vorgeschrieben. Mit Wirkung vom 1. Juli 1950 wurde die amerikanische Einheit allgemein angenommen: 1 U (unit) = 2 AE = 1 IE (internationale Einheit). 1 IE neutralisiert weit über 1000 Dlm für Meerschweinchen. Entsprechend dem doppelten Antitoxingehalt von 1 IE im Vergleich zu 1 AE ist auch der Toxoidgehalt von 1 Lf seit dem 1. Juli 1950 doppelt so groß wie vorher.

Durchführung der Impfung

Die *Impfmethode* ist im Grunde die gleiche wie sie bei der Keuchhustenschutzimpfung eingehend beschrieben ist (S. 75). Für den flüssigen Toxoidimpfstoff wird vielfach die subkutane Injektion angeraten; bei Kombinations- und Adsorbatimpfstoffen ist die intramuskuläre Injektion vorzuziehen.

Das Tetanustoxoid ist ein sehr starkes Antigen. Man kommt deshalb bei der *Grundimmunisierung* mit 2 Dosen Adsorbatimpfstoff aus, die im Abstand von wenigstens

7	Schmerz	B	Al(OH)_3	0.01% Merthiolat	?	0.5	2	s c	3-5 Wochen	nach 1 Jahr bei jeder tetanus verlätigen Verletzung nach 10 Jahren wenn seit Grundimmun- isierung keine Aufsichtungs- dosis gegeben
8	USA	C	—	?	NIH	0.5	3	i m s c	3-4 Wochen	nach 1 Jahr danach alle 3 bis 5 Jahre
9	USA	C	Al(OH)_3	?	NIH	0.5	"	i m s c	4-6 Wochen	nach 1 Jahr danach alle 3 bis 5 Jahre
10	USA	E	Al(OH)_3	0.01% Merthiolat	NIH	0.5	2	i m s c	4-6 Wochen	nach 1 Jahr 0.25-0.5 ml b. Schulentritt danach alle 2 bis 5 Jahre
11	USA	W	—	?	NIH	1.0	2	s c	6 Wochen	6-12 Monate nach 3 Dosis dann alle 5 J

NIH = National Institutes of Health Belge da USA Minimum requirements

Serum plus Toxoid
9 Wochen nach
Verletzung mit
aktiver Immunis-
ierung beginnen

Adsorbatimpfstoff
nicht zur Simultan-
prophylaxe oder als
Booster dosis bei
Verletzten

Bei Verletzungen
im 1 Monat nach
Beginn der Grund-
immunisierung
Serum geben

Tabelle 1 Einige Tetanusimpfstoffe aus verschiedenen Ländern (Nach Angaben in den Fabrikprospekten.)

Nr	Land	Firma	Typ		Konservierungsmittel	Standard	Volumen	Injektion		Aufrüstung	Prophylaxe bei nichtgeimpften Verletzten
			Fluid	Adsorbat				Zahl	Ort		
1	Deutschland	A	—	Al(OH) ₃	+	30 SE/ml	0.5	2	2 bis 3 cm oberhalb des Fascia	2—3 Jahre bei Gefährdung früher	1500—4500 IE plus Toxoid an verschiedenen Stellen injizieren 16—18 Tage und 3—4 Monate später Toxoid
2	Deutschland	B	—	Al(OH) ₃	0.5% Phenol	150 SE/ml	0.5	2	s c	2—3 Jahre bei Gefährdung früher	1500—3000 IE plus Toxoid 10 Tage danach Toxoid
3	Deutschland	D	—	Al(OH) ₃	0.075% Parachlorometakresol	30 SE/ml	1.0	2	s c	Nach 1 Jahr u bei Nachoperationen im Kriegsbereich von Unfallschunden	1500—5000 IE plus Toxoid 10—14 Tage später Toxoid 14 Tage später Toxoid
4	Deutschland	S	—	Al(OH) ₃	?	100 SE/ml	1.0	2	s c		
5	Frankreich	P	+	—	?	10 LI/ml	1 Dosis 1.0 2 Dosis 2.0 3 Dosis 2.0	3	s c	nach 1 Jahr 20 ml dann alle 4 Jahre	1500 IE plus 1.0 Toxoid nach 14 Tagen 2.0 Toxoid in 14 Tagen nochmals 2.0 Toxoid
6	Schweiz	B	+	—	?	?	1.0	3	s c	nach 1 oder mehreren Jahren	1500—5000 IE plus Toxoid Zuerst Toxoid injizieren, 3 W später Toxoid 1.3 W später noch male 1.6

Ergebnisse

Das überzeugendste Ergebnis der aktiven Tetanusschutzimpfung ist die verschwindend geringe Tetanusmorbidity bei regelrecht immunisierten Soldaten im 2. Weltkrieg. Die Angehörigen der *USA Armee* waren obligatorisch vor dem Einsatz mit mindestens 3 Dosen Fluidimpfstoff immunisiert worden; sie erhielten eine oder mehrere Auffrischdosen pro Jahr je nach Exposition. In der *USA Marine* gab man 2 Dosen eines Alaunpräzipitatimpfstoffs und entsprechende Auffrischdosen. Von etwa 10 Millionen Mobilisierten mit 2734819 Verwundeten und Verletzten, die in Lazarette eingewiesen wurden, erkrankten 12 an Tetanus; 5 von ihnen starben; darunter war nur 1 regelrecht Immunisierter (29). Die Erkrankten waren zur Hälfte voll immunisiert; die andere Hälfte war zufällig oder umstandehalber nur unvollständig oder gar nicht Schutzgeimpft worden. Keine der zahllosen kleineren Verletzungen hatte eine Tetanuserkrankung zur Folge. Dagegen wurden bei der nichtimmunisierten *USA Zivilbevölkerung* während der 5 Kriegsjahre 3105 Tetanustodesfälle bekannt (30). Es ist besonders hervorzuheben, daß die *USA Soldaten* bei Verwundung kein Tetanusserum erhielten, sondern nur eine Auffrischdosis.

Bei den *britischen Truppen* wurde bis 1941 mit 2 Injektionen Fluidimpfstoff geimpft; danach mit 3 Dosen Auffrischdosen wurden erst von Ende 1942 an gegeben. Die Impfung war freiwillig wie alle Impfungen in England. Aber in den letzten Kriegsjahren waren doch fast 100% der Soldaten Schutzgeimpft. 22 Tetanuserkrankungen mit 11 Todesfällen wurden beobachtet. 6 Erkrankte mit 1—2 Auffrischdosen überlebten. Die 16 anderen Erkrankten waren alle nur teilimmunisiert; auf sie entfielen die 11 Todesfälle. Die *britischen Verwundeten* erhielten 3000 AE und Toxoid (8).

Tabelle 2

	Tetanusmorbidity bei britischen und bei <i>USA Streitkräften</i> im 1. und 2. Weltkrieg (8)	
	Fälle auf 10000 Verwundete	
	1. Weltkrieg	2. Weltkrieg
Britische Armee (Westfront)	147	0,8
USA Armee (alle Fronten)	134	0,044

Die Tetanusmorbidity war in beiden Streitkräften im 2. Weltkrieg nur $\frac{1}{25}$ bis $\frac{1}{50}$ so groß wie im 1. Weltkrieg. Beide Male hatte die *britische Armee* eine 11- bis 14mal höhere Erkrankungsziffer als die *amerikanische*. Mehrere Ursachen können hierbei eine Rolle spielen: die intensivere Schutzimpfung der *USA Truppen*; der große Reichtum des Normandiebodens an Tetanussporen; der besonders *britische Truppen* bei ihren Einsätzen gefährdete; die stärkere Belastung durch Kampfhandlungen und vielleicht auch die von den *Briten* angewandte Serum-Toxoid-Prophylaxe. Befriedigend ist der große Morbidityunterschied bisher nicht zu erklären. Vergleichsweise erkrankten im *deutschen Heer* im Beginn des 1. Weltkrieges 3,8% Verwundete an Tetanus und nach allgemeiner Einführung der passiven Immunisierung 0,4% (31).

In der *australischen Armee* wurden von 584744 Soldaten alle bis auf wenige Ausnahmen immunisiert; einschließlich mindestens einer Auffrischdosis. Es erkrankten 13 Mann an Tetanus; der zumeist lokalisiert blieb. Der einzige Todesfall betraf einen Soldaten, der nur 1 Toxoiddosis erhalten hatte. In der *kanadischen Armee* starb 1 von 3 Tetanuskranken (6).

4 besser 6 Wochen gegeben werden. Bei Fluidimpfstoffen sind 3 Dosen in 2 bis 4 Wochen Abstand erforderlich. In jedem Falle sollte man 1 Jahr nach Abschluß der Grundimmunisierung die erste Auffrischdosis geben. Gewöhnlich wird empfohlen die Auffrischung alle 3 bis 5 Jahre zu wiederholen, sehr wahrscheinlich genügt es alle 10 Jahre eine Auffrischdosis zu geben (13, 24, 25). Die Abstände verkürzt man bei besonderer Gefährdung oder in Gegenden mit großer Tetanusbizidität. Die Maßnahmen im Fall einer Verletzung werden später behandelt. Die vor allem im Säuglingsalter empfehlenswerte Tetanusschutzimpfung mit kombinierten Impfstoffen wird auf Seite 311 beschrieben.

Um die lästigen Injektionen zu umgehen versuchte man das Toxoid perkutan durch Inhalation oder per os in den Körper zu bringen. Es ist nicht gelungen mit solchen Methoden eine zuverlässige Grundimmunisierung zu erreichen. Auch die Auffrischung einer schon bestehenden Immunität gelang nur viel weniger sicher und nachhaltig als mit Injektionen (26). Vorerst haben daher die genannten Methoden keinen praktischen Wert.

Die aktive Tetanusschutzimpfung hat das Ziel Starrkrämpferkrankungen zu verhüten und zugleich die passive Serumprophylaxe überflüssig zu machen. Der Arzt wird sich aber gegebenenfalls nur dann entschließen können auf die Serumgabe zu verzichten wenn er sicher ist einen aktiv immunisierten Verletzten vor sich zu haben. Erfahrungsgemäß sind die Angaben von Laien unzuverlässig, sie wissen wohl oft daß sie geimpft wurden, können aber die verschiedenen Impfungen und Serumgaben nicht auseinanderhalten. Von Kindern und Bewußtlosen kann man keine Auskunft erwarten. Bei der Suche nach einem unverlierbaren Kennzeichen der Tetanusschutzimpfung hat man an Tätowierungen gedacht. USA Soldaten bekamen einen Vermerk auf ihre Erkennungsmarke. Ein Impfspröß konnte bei größeren Kindern und Erwachsenen nützlich sein, sofern er ständig mitgeführt wird. Z. Z. ist vielleicht eine Eintragung im Personalausweis am zweckmäßigsten. Jedenfalls aber sollte jeder Geimpfte eine Bescheinigung auf haltbarem Material erhalten und eingehend aufgeklärt werden, wobei der Unterschied von Serum und Impfstoff klarzumachen wäre. Soviel möglich keiten, soviel Stückwerk. Am nützlichsten und für den Gefahrenfall am sichersten wäre die obligatorische Schutzimpfung (27, 28, 61) die in Frankreich 1938 für Schulkinder eingeführt wurde (s. dazu „Staat und Impfung“ Seite 319).

Lokal und Allgemeinreaktionen

In früherer Zeit machten Tetanusimpfstoffe aus Kulturen von peptonhaltigen Nährboden häufig = T schwere Begleitreaktionen. Durch die Reinigung der Toxoide und durch den Gebrauch peptonfreier Substrate sind die einfachen Tetanustoxoidimpfstoffe außerordentlich gut verträglich. Überempfindlichkeitsreaktionen fehlen, da es beim Menschen keine Spontan sensibilisierung gegen Tetanusantigene gibt. Bei Adsorbatimpfstoffen sind die durch das Adsorbens bedingten lokalen Reaktionen die gleichen wie sie a. a. O. schon beschrieben wurden. Sofort nach der Injektion wird oft ein mäßiges Brennen verspürt. Bei den kurz dauernden örtlichen Entzündungen verstärken heiße oder kalte Umschläge die Beschwerden. Empudern ist empfehlenswert. Ernste Zwischenfälle sind bei vielen Millionen Impfungen mit einfachem Tetanustoxoid nicht bekannt geworden.

menge in wenigen Tagen zu einer deutlichen Zunahme des Blutantitoxingehaltes. Vor dem Versuch war der Titer nur 0.01 bzw. 0.007 AE/ml. Das Allgemeinbefinden blieb ungestört bis auf eine ausgesprochene Müdigkeit, die sich 12 Std. p. inject. einstellte und die am nächsten Tag wieder verschwunden war. Der Antitoxintiter stieg in den folgenden Wochen um das 21- bis 40fache an.

Dieser Versuch und zahlreiche Untersuchungen an Tieren beweisen (6, 7), daß nach aktiver Immunisierung bei viel geringerem Titer als nach passiver Immunisierung toller Schutz bestehen kann. Der Antitoxingehalt des Serums ist nur ein Ausdruck der Immunität; seine absolute Höhe ist dabei weniger entscheidend als die Fähigkeit des Organismus, bei Antigenkontakt schnell reichlich Antitoxin auszuscheiden. Dies ist eine zelluläre Leistung, die nur der aktiv Immunisierte aufbringen kann. Die hierbei gebildeten Antikörper sind körpereigenes Eiweiß zum Unterschied von den mit Tiereserum übertragenen Immunstoffen. Fremdeiweiß wirkt antigen und die dagegen gebildeten Antikörper verbinden sich mit ihm zu Komplexen, die leicht phagozytiert und dann verdaut werden (36). Daher schwinden heterologe passiv übertragene Antikörper rascher als homologe passiv übertragene und erst recht schneller als autochthon entstandene Antikörper. Dies ist auch der Grund, weshalb bei der Serumprophylaxe mit der üblichen Schutzdosis von 1500 IE nur etwa 7 Tage ein Schutztiters um 0.1 IE/ml besteht. Nach erneuter Gabe der gleichen Serumart schwindet der Titer oft aber nicht immer beschleunigt (25, 37). Der passive Schutz kann mit einer einmaligen großen Antitoxinmenge von 4500–9000 IE auf 14 bis 21 Tage ausgedehnt werden (s. Abb. 2).

Schutzdauer. Wie lange bleibt nach einer Tetanusschutzimpfung Antitoxin im Serum nachweisbar? Wenn die Immunisierung weniger als 5 Jahre zurücklag, fanden Stafford und Mitarb. (29) durchschnittlich etwa 10mal höhere Titer als bei längerem Zeitabstand. In 9 von 145 Seren war der Antitoxintiter < 0.01 IE/ml. Nach einer Boosterdosis von 0.5 ml Fluid Tetanustoxoid begann nach 4–5 Tagen eine starke Antitoxinbildung, die bei fast allen vor weniger als 5 Jahren Immunisierten zu Titern von wenigstens 10 IE/ml führte. Ähnliche Ergebnisse hatten Peterson und Mitarb. (38), die bei 219 ehemaligen Soldaten 1–13 Jahre nach der letzten Toxoidosis, die auch eine Boosterdosis gewesen sein konnte, nur 8mal Titer unter 0.01 IE/ml fanden. Hohe Antitoxintiter vor der Boosterdosis behinderten nicht die Auffrischung, die bei allen prompt und ausgiebig eintrat. Nach 0.5 ml Adsorbatvakzine war der Titeranstieg in der 1. Woche etwas geringer als nach Fluidvakzine oder auch als nach 0.25 ml Adsorbatvakzine. Auch Schlegel (25) stellte 10 Jahre nach Immunisierung noch sicher schützende Antitoxintiter fest, die stets nach einer Weckdosis vom 4. bis spätestens 8. Tag an sprunghaft anstiegen. Am 8. Tag war der Antitoxingehalt mit 7.1 bis 48 IE/ml 30- bis 500fach höher als vor der Auffrischung. Dabei reagierten die Versuchspersonen am besten bei denen die Grundimmunisierung am längsten zu

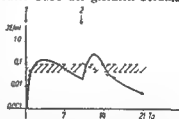


Abb. 2. Passive Immunisierung mit antitoxischem Serum (halbschematisch). Schraffierter Bereich: niedrigste schützende Antitoxinmenge/ml.
1 — Antitoxintiter nach 1500 IE i. m.
Antitoxintiter nach 5000 IE i. m.
2 — Antitoxintiter nach 2. Gabe von 1500 IE i. m.

Demgegenüber hatten die *Japaner* ohne aktive Immunisierung viele Verluste durch Tetanus ebenso wie die Zivilbevölkerung von *Manila* bei der während der Operationen bei 12000 Verwundeten 473 = 4% Tetanuserkrankungen vorkamen von denen 389 = 81% tödlich endeten. Über die Verluste der *deutschen Wehrmacht* liegen nur Einzelmittelungen vor. 80 Fälle sollen allein bei deutschen Gefangenen in der Normandie vorgekommen sein. Es ist nicht ersichtlich, ob diese Verwundeten rechtzeitig mit Serum und chirurgisch versorgt werden konnten. In der *französischen Armee* waren bis 1939 800000 Mann vollimmunisiert worden. Bei ihnen soll kein Tetanus aufgetreten sein. Eine Sammelstatistik fehlt. Ganz selten wird der Starrkrampf bei französischen Soldaten nicht gewesen sein. Denn *Haberer* (32) sah in einem Lazarett 15 Kranke von denen 5 starben. Angaben über vorausgegangene Schutzimpfungen fehlen.

Die Tetanusschutzimpfung hat im 2. Weltkrieg ihre außerordentliche Wirksamkeit zu eisenfest bewiesen. Zu einer vollständigen Grundimmunisierung gehören 2 Injektionen adsorbierten oder 3 Injektionen flüssigen Toxoids, denen nach 1 Jahr stets eine Auffrischdosis folgen soll.

Eintritt des Schutzes. Von größter praktischer Bedeutung ist die Kenntnis der Geschwindigkeit, mit der sich bei geeigneter Impfmethode ein Krankheitsschutz entwickelt. Beim Menschen sind nach einmaliger Gabe eines Fluidimpfstoffs höchstens Spuren von Antitoxin nachweisbar. Nach einer 2. Injektion kann man 3 oder noch besser 4 Wochen später reichliche Mengen Antitoxin im Serum finden. Eine 3. Injektion steigert den Antitoxintiter erheblich. Für die Stärke der Antitoxinbildung ist die richtige zeitliche Verteilung der Antigengaben wichtiger als ihre Vermehrung. 3 Dosen im Abstand von 2 Tagen führen zu kaum meßbarem Titeranstieg, während 3 Dosen im Abstand von 2 Wochen eine deutliche Zunahme des Antitoxins bewirken. Der Zusatz von Adjuvantien (33, 34) oder auch von Typhus, Paratyphus A und B Vakzine (6) verstärkt die Antikörperbildung. Dieser Effekt ist nach der 1. Impfdosis noch nicht augenfällig, wohl aber von der 2. Injektion an. Bei Immunisierten kommt es nach

einer Starrkrampfinfektion oder seltener und schneller nach einer Auffrischdosis zu einer ausgeprägten Reaktion mit einem starken Titeranstieg. Vom Ende des 3. Tages an (s. Abb. 1). Hier auf beruht die Wirkung der Schutzimpfung.

Gewöhnlich wird ein Antitoxingehalt des Serums von 0,1–0,2 AE/ml (= 0,05 bis 0,1 IE) für einen zuverlässigen Krankheitsschutz als ausreichend angesehen. Diese Angabe ist unsicher, sie fußt auf Ergebnissen von Versuchen mit passiv immunisierten Tieren, nach denen der Schutztiter für den Menschen geschätzt wurde. In einem

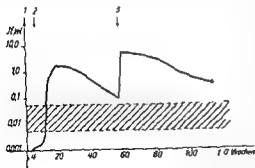


Abb. 1. Aktive Immunisierung mit adsorbiertem Tetanustoxoid (halbschematisch). Schraffierter Bereich: niedrigste schützende Antitoxinmenge/ml. 1 und 2: Grundimmunisierung, 3: Auffrischung.

verdienstvollen Selbstversuch von *Wolters* und *Dehmel* (35) führte 2½ Jahre nach der Grundimmunisierung eine für den Menschen 2 bis 3fach tödliche Toxin-

(45) begann bei 200 Säuglingen im 3 Lebensmonat die Grundimmunisierung mit einem Dreifach Präzipitatimpfstoff der 25 Lf D₁ Toxoid 25 Lf Tetanus Toxoid und 20 Milliarden H. pertussis Keime/ml enthielt 0,5 0,75 und 1,0 ml wurden gegeben die 2. Dosis folgte 4 Wochen nach der 1. die 3. Dosis 4—5 Monate nach der 2. 1 Monat nach der letzten Impfdosis enthielten alle 33 untersuchten Seren zwischen 1,3 und 21 IE/ml Tetanusantitoxin im Durchschnitt 5,7 IE/ml Dieser ausgezeichnete Erfolg ist zu einem Teil auf den größeren zeitlichen Abstand zwischen der 2. und 3. Injektion zu beziehen. Bei einem Intervall von 4 Wochen zwischen allen Impfdosen erzielten Barr et al. (46) mit einem Adsorbatdreifachimpfstoff bei Neugeborenen einen Antitoxintiter der 3 Monate nach der letzten Impfdosis im Mittel 3,16 IE/ml betrug. Der Titer fiel bis zum Ende des 1. Lebensjahres auf 1,02 und stieg 3 Monate nach einer Auffrischdosis auf 8,17 IE/ml an. Säuglinge die bei Beginn der Immunisierung 12 oder 16 Wochen alt waren reagierten etwas deutlicher. Die beste initiale Antitoxinbildung und der stärkste Boostereffekt wurde bei der Gruppe beobachtet die zwischen 2. und 3. Impfdosis ein Intervall von 6 Wochen hatte. Alle 463 Kinder hatten mit einem halben Jahr mehr als 0,25 IE/ml im Serum 3 Monate nach der Boosterdosis lag kein Titer unter 0,5 IE/ml 25 IE/ml waren nicht selten und 1mal wurden sogar über 100 IE/ml gefunden.

Das Tetanustoxoid ist zweifellos ein außerordentlich starkes Antigen das junge Kinder und selbst Neugeborene zu intensiver Antitoxinbildung anregt. Beim Menschen werden nach einer Tetanuserkrankung keine meßbaren Mengen Antitoxin gefunden, und auch bei Keimträgern fehlt es so gut wie immer. Es gibt deshalb keine plazentare Immunität. Die fehlende Antikörpermutgift schließt eine Hemmung des Impfantigens bei jungen Säuglingen aus. Der Immunisierungserfolg ist für die praktischen Belange in den ersten Jahrzehnten gleich nach dem 40. Lebensjahr scheint die Antitoxinbildung etwas schwächer zu sein (34).

Bei normalen Ernährungsverhältnissen ist die Antikörperbildung kaum durch die Zusammensetzung der Kost zu beeinflussen (47) sie wird auch im Tierversuch nur bei extremem Mangel lebensnotwendiger Nährstoffe meßbar verringert. Dagegen war die Tetanusantitoxinbildung nach Eiweißzulagen von 1,2—1,7 g/kg K-Gew. deutlich stärker wenn die Impflinge vorher lange Zeit einseitig vegetarisch ernährt worden waren (48). Wir beobachteten nach Keuchhustenschutzimpfung bei hypotrophen Waisenhauskindern eine geringere Agglutininbildung als bei eutrophen (49). Zur Sicherung des Erfolges einer Schutzimpfung bei Kindern aus schlechtem sozialen Milieu wird es gut sein die allgemeinen Lebensverhältnisse rechtzeitig und möglichst dauernd zu bessern.

Indikation

Der Tetanus ist keine meldepflichtige Krankheit. Angaben über seine Häufigkeit sind nur schätzungsweise möglich. Bei Annahme einer Letalität von 30—50% ist mindestens die doppelte bis dreifache Zahl der gemeldeten Todesfälle als Erkrankungsziffer zu vermuten.

rücklag. Diese Angabe steht im Widerspruch zu den vorerwähnten Ergebnissen. Sie kann vielleicht mit der für die Weckdosis verwendeten Impfstoffart erklärt werden. Bei einer Toxoiddosis von 100 Lf (38) wird der aktuell vorhandene Antitoxingehalt weniger hemmend sein als wenn wie bei Schlegel nur 20 Lf verwendet wurden, daher reagierten die Personen mit den geringsten Antitoxintitern d. h. die mit der durchschnittlich am längsten zurückliegenden Schutzimpfung am stärksten auf die Weckdosis. Im deutschen Schrifttum wurde bei einer kleinen Zahl aktiv Immunisierter ebenfalls der jahrelange Bestand der aktuellen antitoxischen Immunität und ihre rasche Verstärkung durch eine Weckdosis mitgeteilt (39–40–41).

Der wichtigste Vorteil eines Immunisierten gegenüber einem Ungeimpften ist die Fähigkeit bei erneutem Antigenkontakt in kürzester Zeit reichlich Antikörper zu bilden. Dabei ist es unerheblich, ob im Blut mehr oder weniger reichlich Antitoxin vorhanden ist. Der sprunghafte Anstieg des Antitoxins schützt einen Immunisierten bei einer Tetanusinfektion vor der Erkrankung. Nicht der im Augenblick einer Verletzung bestehende Antitoxintiter im Blut ist die Grundlage der Immunität, sondern die Reaktionsfähigkeit der antikörperbildenden Zellen. Diese einmal erworbene Fähigkeit bleibt wenigstens 10 Jahre voll erhalten, vielleicht sogar lebenslanglich. Es muß betont werden, daß dies nicht für alle Antigene in gleicher Weise gilt. Der Auffrischeffekt mit Typhusvakzine ist viel schwächer und mit Pneumokokkenpolysaccharid fehlt er (42).

Eine planvolle und umfassende Tetanusschutzimpfung gelingt am leichtesten, wenn die Grundimmunisierung im Kindesalter erfolgt. Notwendige Voraussetzung hierzu ist die Kenntnis von welchem Alter an Kinder mit Tetanustoxoid immunisiert werden können.

128 Neugeborene erhielten in der 1. Lebenswoche einen D₁ Pert Tet Adsorbatimpfstoff, die 2. und 3. Impfdosis folgten je einen Monat später (43). Bei einer zweiten Gruppe von 82 Säuglingen wurde die Immunisierung nach dem 3. Lebensmonat begonnen. In beiden Gruppen hatten alle Kinder 1 Monat nach der letzten Antigengabe einen Mindesttiter von 0,1 IE/ml und über 90% hatten Titer von über 0,1 IE/ml. Im Laufe der folgenden 10 Monate verringerte sich der Anteil der hohen Titer bei den als Neugeborene Geimpften etwas stärker als bei der älteren Gruppe. Aber bei einer Boosterdosis reagierten alle gleich gut. Dieser Befund zeigt eindringlich, daß von einer generellen Nichtimmunisierbarkeit jungster Kinder nicht die Rede sein kann. Ob wirklich keine größeren Unterschiede in der erreichten Antitoxinmenge bestanden, kann nach der Anlage des Versuchs nicht entschieden werden, weil man die Endtiter nicht bestimmte. Bei den gleichzeitig ermittelten D₁ Antitoxin- und Pertussis Agglutinin Titern war die Altersabhängigkeit der Antikörperbildung recht deutlich. Es scheint daher, daß eine geeignet große Gabe eines starken Antigens imstande ist, das immunologische Handicap in der frühesten Lebenszeit zu überspielen. Auch Peterson u. Christie (44) fanden bei 573 Kindern im Alter von weniger als 3 bis zu 12 Monaten eine gleich gute Immunisierbarkeit aller Impfungen nach Injektion von 100 Lf Adsorbat Toxoid. Titer über 0,1 IE/ml blieben mindestens 20 Monate erhalten, sie ließen sich ausnahmslos durch eine Weckdosis von 5 Lf in die Höhe treiben. Es konnte der Eindruck entstehen, als ob zur Grundimmunisierung von Säuglingen sehr große Toxoiddosen erforderlich seien, dies ist nicht der Fall. Feldman

Das *mannliche Geschlecht* hatte in allen Jahren etwa die doppelte Mortalität des weiblichen. In den Altersklassen von 5 bis 15 Jahren sind die Knaben sogar 4mal mehr betroffen (s. Abb. 3). Sehr wahrscheinlich ist dieser auffällig stärkere Befall die Folge der zahllosen kleineren Verletzungen, die sich Jungen im Spiel zuziehen. Vielleicht spielt außerdem eine geschlechtsgebundene Disposition eine Rolle, wie er innerlich wurde bei Kühen oft Antitoxin im Blut nachgewiesen, bei Stieren dagegen nie.

Die früheste *Lebenszeit* ist eindeutig am stärksten durch Tetanus bedroht, danach das Schulkinderalter. Es besteht kein Anlaß bei den 5 bis 15-jährigen eine besondere Hinfälligkeit gegenüber der Tetanusinfektion anzunehmen, zahlreiche experimentelle

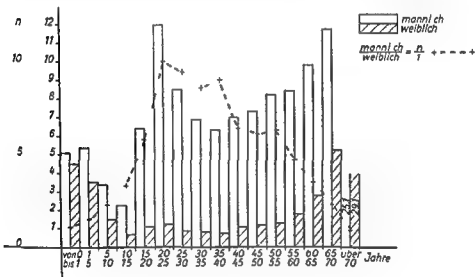


Abb. 4 Bundesrepublik Deutschland Unfallmortalität 1954 (auf 10 000)

Untersuchungen bewiesen die ausgezeichnete Immunisierbarkeit dieser Altersklassen. Kinder und vor allem die weniger vorsichtigen Jungen ziehen sich sehr oft bei Spiel, Sport und Basteln kleinere Wunden zu, die meist nicht beachtet oder den Eltern verheimlicht und kaum je ärztlich versorgt werden. Bei systematischer Serumprophylaxe mußten viele Kinder allwöchentlich eine Injektion erhalten. Nichts kann den Vorzug der aktiven Immunisierung deutlicher machen: sie befreit Eltern und Ärzte von der Sorge und die Kinder von der Gefahr.

In Friedenszeiten ist nicht die große zeretzte Wunde bei Tetanus typisch, sondern die kleine unbeachtete und unversorgte Zufallsverletzung. Große Wunden erfordern ärztliche Versorgung, die fraglos viele Starrkrämpferkrankungen verhindert. Deshalb hat die Altersgruppe von 20—25 Jahren trotz der größten Unfallhäufigkeit (s. Abb. 4) nicht zugleich auch die meisten Tetanuserkrankungen. Kein Alter ist vor Tetanus gefeit, darum sollte die ganze Bevölkerung aktiv immunisiert werden. Dieses Ziel läßt sich durch die Schutzimpfung der Säuglinge am leichtesten erreichen.

Tabelle 3

Todesfälle an Tetanus im Bundesgebiet 1949–1954 (50)

Jahr	Gesamtzahl	davon		Mortalität (auf 10 000 Einwohner)			Todesfälle	
		mannl	weibl	gesamt	mannl	weibl	mannl	an Polio myelitis
1949	433	274	159	0 092	0 120	0 063	1 90	187
1950	312	193	114	0 065	0 089	0 045	1 93	234
1951	309	191	118	0 064	0 055	0 076	1 85	150
1952	243	159	89	0 031	0 070	0 035	2 00	9
1953	206	125	81	0 012	0 051	0 031	1 74	187
1954	183	122	66	0 013	0 052	0 025	2 03	230

In Mitteleuropa (DDR) wurden von Mai 1949 bis November 1953 109 Tetanuskrankungen mit 53 Todesfällen gemeldet. Die jährliche Erkrankungsziffer ist auffällig konstant (51). In der Bundesrepublik hat die Tetanusmortalität stetig

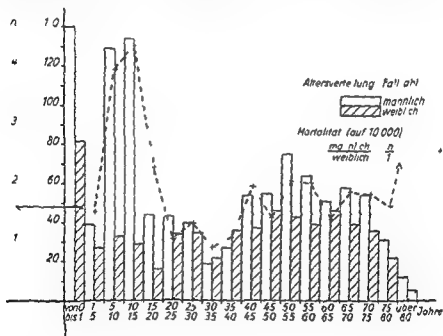


Abb. 3 Bundesrepublik Deutschland Todesfälle an Tetanus 1949–1954

und nicht unerheblich abgenommen. Hieran kann die nur in geringem Umfang durchgeführte aktive Immunisierung der Gesunden kaum ursächlich beteiligt sein. Eher ist an die Wirkung der Antibiotika zu denken, die in Verbindung mit der chirurgischen Versorgung Wundinfektionen unterdrückt und damit für das Wachstum von Anaerobiern ungünstige Verhältnisse schafft. Inwieweit die simultane aktiv-passive Prophylaxe bei Verletzten die Tetanusmortalität verringern kann, wird später besprochen.

Von besonderem Vorteil ist die aktive Immunisierung für Allergiker von denen ein großer Teil auch gegen Pferdeeiweiß überempfindlich ist. Im Hinblick auf das Ziel einer allgemeinen Immunisierung gegen Tetanus erscheint es unzuweckmäßig einzelne Berufsgruppen oder die Bevölkerung bestimmter Landschaften als besonders gefährdet hinzustellen.

Kontraindikationen

Die einzige Kontraindikation gegen eine Impfung mit einem einfachen Tetanus toxoid ist eine akute febrile Erkrankung und die ihr folgende Rekonvaleszenz sowie eine weniger als 8 Wochen zurückliegende BCG- oder Pockenschutzimpfung. Im Fall einer Verletzung kann jederzeit geimpft werden. Bei Verwendung kombinierter Impfstoffe gelten die bei der Keuchhustenschutzimpfung besprochenen Gegenanzeigen.

Passive Immunisierung

Nocard erkannte als erster die Schutzwirkung des antitoxischen Tetanusserums, das er bei Pferden mit Erfolg anwendete, bei therapeutischen Versuchen am Menschen enttauschte. Deshalb unterblieb zunächst die Großfabrikation (2). Seine große *Beurährungsprobe* bestand das Behring Serum im 1. Weltkrieg. In früheren Kriegen starben etwa 90% der Tetanuskranken und die Morbidität war 15—40—90 (52) auf 10 000 Verwundete. Nach allgemeiner Einführung der Serumprophylaxe und verbesserter Wundbehandlung sank die Sterblichkeit auf etwa 50% und die Morbidität auf 2—4‰. Im Polenfeldzug 1939 kamen auf 10 000 deutsche Verwundete 36 und auf 10 000 polnische nur ungenügend mit Serum versorgte Verwundete 66 Tetanus-erkrankungen (52).

Trotz dieser überzeugenden Erfolge wurde der Nutzen der Serumprophylaxe in den Nachkriegsjahren von manchen bezweifelt. Anlaß hierzu gaben die nicht zu bestreitenden Tetanuserkrankungen, die trotz rechtzeitiger Serumgabe aufgetreten waren. Mosbacher (53) stellte aus der Weltliteratur 338 eingehend besprochene und 1693 nur statistisch erfaßte Fälle zusammen, darunter 107 mit mehrmaligen Injektionen. Nach Weller (54) erkrankten von 507 Tetanuspatienten 19 = 3,7% trotz fristgerecht durchgeführter passiver Prophylaxe. Burkle de la Camp (55) beziffert in einem Gutachten die Versagerquote mit 3% eine Zahl, die hochgegriffen erscheint, wenn man hört, daß in Wien von 16 269 Verletzten nach chirurgischer Versorgung und Serumprophylaxe keiner an Tetanus erkrankte, 29 mit manifestem Tetanus eingewiesene Kranke hatten alle kein Serum erhalten (56). In München wurden in 10 Jahren 40 000 Verletzte chirurgisch und mit Serum versorgt, kein Tetanus, 12 mit Tetanus eingewiesene Patienten hatten alle kein Serum prophylaktisch erhalten (57). In Freiburg hatten von 60 Tetanuskranken nur 3 rechtzeitig Serum bekommen (58).

Trotz des nicht vollkommenen Schutzes, den man von einer passiven Immunisierung nicht erwarten darf, besteht an der weitgehenden Verhütung des Starrkrampfs durch Serum kein Zweifel. Manche Chirurgen hielten die Versorgung der Wunde für wichtiger als die Serumprophylaxe, die sie deshalb unterlassen zu dürfen glaubten.

Tetanusimmune Mutter mit Antitoxin im Blut übertragen ihren Kindern einen vorübergehenden Schutz weil das Antitoxin plazental auf die Frucht übertritt. In einigen tropischen Ländern kommt Tetanus bei Neugeborenen recht häufig vor dort hat man die aktive Immunisierung der Mutter vom 7. Graviditätsmonat an mit 3 Toxoid-dosen eingeführt. Die Impfung machte keine unerwünschten Begleiterscheinungen. Theoretisch wird durch dieses Verfahren die Immunisierbarkeit der Säuglinge gemindert da Toxoid bei Gegenwart von Antitoxin nicht voll wirksam wird. Dies ist aber im Augenblick der Geburt ohne Interesse. Der plazental immunisierte Neugeborene ist zunächst gefeit er büßt allmählich seinen Schutz ein gemäß dem exponentiellen Schwund des Antitoxins. Auch solche Kinder konnten im 3. Lebensmonat aktiv immunisiert werden weil ein niedriger Antitoxintiter die hochwirksamen adsorbierten Toxoide nicht wesentlich behindert.

Wegen der ständig zunehmenden Zahl schwerer Friedenserletzungen vornehmlich durch Verkehrsunfälle ist die allgemeine Tetanusschutzimpfung aus menschlichen und ärztlichen Gründen dringend geloten. Nicht nur weil jährlich einige hundert Menschen mit Sicherheit vor dem Martyrium eines Starrkrampfs bewahrt werden können sondern nicht minder weil die unsichere passive Prophylaxe durch eine sichere Maßnahme abgelöst wird und weil die aktive Schutzimpfung den Arzt vom Ermessensentscheid befreit ob Serum gegeben werden soll oder nicht. So gewiß die passive Prophylaxe segensreich sein kann so gewiß haften ihr drei erhebliche Mängel an. 1. Ihre begrenzte Wirkungsmöglichkeit nur bei frühzeitiger und gegebenenfalls wiederholter Anwendung kann sie den Ausbruch eines Tetanus verhüten. Versager trotz richtiger Anwendung sind nicht allzu selten. 2. Die manchmal unblen und häufig unangenehmen Überempfindlichkeitsreaktionen gegen artfremdes Eiweiß. 3. Die unsichere Indikation. Die Art der Verletzung, ihr Sitz, die landschaftlichen Gegebenheiten können eine Tetanusinfektion begünstigen. Aber kein Alter keine Gegend keine Wundart schließt mit Sicherheit eine Starrkrampfinfektion aus. 50% aller im Frieden tödlich endenden Tetanusfälle gehen von Bagatellverletzungen aus darunter z. B. auch die winzige Epithellasion durch die Pockenschutzimpfung. stets war in diesen Fällen um ja vorsichtig zu sein ein Schutzverband angelegt worden der die Bedingungen für anaerobes Keimwachstum schuf.

Die aktive Tetanusschutzimpfung beseitigt die Unzulänglichkeiten der Serumprophylaxe vollständig und dauernd. Der Einwand die Kosten für die allgemeine Durchführung der Schutzimpfung seien im Verhältnis zu der geringen Tetanusmorbidity zu hoch kann einen Arzt nur befremden der die Qualen dieser Kranken kennt. Zudem ist jedes Kalkül über den Preis von Menschenleben unerträglich und zudem falsch. Erhaltenes Leben, erhaltene Arbeitskraft, keine langwierige und teure Klinikbehandlung, keine immer von neuem notwendige Serumprophylaxe und das Bewußtsein der Sicherheit wiegen die finanziellen Opfer bei weitem auf.

In Frankreich ist die kombinierte Tetanus Diphtherie Schutzimpfung seit 1940 für Schulkinder Pflicht. In Danemark ist sie seit 1950 kostenlos und freiwillig. In den USA und Kanada ist sie schon weit verbreitet. Solange keine allgemeine Regelung besteht muß jeder Arzt in seinem Wirkungskreis versuchen die Schutzimpfung durchzusetzen. Manche Belegschaften großer Werke und einzelne Säuglingsjahrgänge sind schon erfaßt worden.

zu verdreifachen. Der passive Schutz hält nur 7—10—14 Tage je nach Serumdosis, wenn er wegen schlecht heilender oder schmerzhafter Wunden verlängert werden soll, muß Serum vorzugsweise von einer anderen Tierart niedrigespritzt werden. Zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen kann man Suprarenin, Antihistaminika oder am besten Cortison geben (s. S. 33f).

Viele Menschen bilden nach aktiver Immunisierung sehr reichlich Tetanusantitoxin. Es liegt deshalb nahe *mentolisches* Immunserum zu verwenden oder *daraus gewonnenes Immunoglobulin*. Dadurch wurden Überempfindlichkeitserscheinungen vermieden und zudem wäre die Antitoxingabe länger wirksam wegen des langsameren Abbaus des artfremden Eiweißes. Leider sind z. Z. derartige Präparate noch nicht im Handel.

Auf die Fragen, die mit der therapeutischen Anwendung des antitoxischen Serums oder des Toxoids zusammenhängen, kann hier nicht eingegangen werden. Dagegen sind noch die Maßnahmen bei der Versorgung Verletzter zu besprechen, die verschieden sind je nachdem ob voll- oder nichtimmunisierte Personen vor Tetanus geschützt werden sollen.

Maßnahmen bei der Versorgung von Verletzten

Vollimmunisierte

Tierexperimentelle Befunde und das Ergebnis des Selbstversuchs von Wolters und Delmel rechtfertigen die Annahme, daß das bei einer Tetanusinfektion im Körper gebildete Gift wie eine Auffrischdosis wirkt und rasch die Neubildung reichlicher Antitoxinmengen anregt. Da die Fähigkeit eine anamnestiche Reaktion aufzubringen mindestens 10 Jahre erhalten bleibt, konnte man bei Vollimmunisierten (= Grundimmunisierung plus wenigstens 1 Auffrischdosis) auf besondere Maßnahmen bei einer Verletzung verzichten. Allgemein hält man es jedoch für sicherer, den intensiven Antigenreiz einer Toxoidosis auszunutzen, so wie es bei den USA-Truppen gehandhabt wurde. Boyd (66) sowie Eckmann u. Bisaz (37) beschrieben Erkrankungen von regelrecht Immunisierten, die bei einer Verletzung keine Auffrischdosis erhalten hatten. Solche Vorkommnisse sind außerordentlich selten, sie zeigen aber, daß der antigene Reiz durch das bei einer Infektion freierwerdende Toxin gering ist im Vergleich zu der Wirkung einer Toxoidosis. Daher hinterläßt eine Erkrankung an Tetanus auch keine antitoxische Immunität und die Patienten sind bei jeder neuen Gefährdung so zu behandeln wie alle anderen.

Bei lang anhaltendem traumatischem Schock und bei großem Blutverlust ist mit verzögerter Antitoxinbildung zu rechnen. Bei verspäteter Versorgung, ausgedehnten Gewebsertrümmerungen oder sehr massiver Infektion können die Anaerobier rasch große Toxinmengen abgeben. Deshalb wird empfohlen, in diesen Fällen auch Vollimmunisierten unbedingt eine *Auffrischdosis* zu geben. Nach den überzeugenden Erfahrungen bei amerikanischen Soldaten ist eine *zusätzliche Serumgabe unnötig*, außer bei solchen Personen, die nicht sogleich am Tage der Verletzung Toxoid erhielten. Zur Auffrischung wird bei Gefährdeten gewöhnlich das flüssige Toxoid empfohlen, weil es rascher als ein Adsorbatimpfstoff resorbiert wird und damit die anamnestiche Reaktion früher auf volle Höhe kommt.

Langst nicht alle Wunden kann man nach *Friedrich* ausschneiden. Eine sogenannte Wundtoilette die nur eine Teilreinigung erzielt schafft keinen Schutz vor Tetanus. Tetanuserkrankungen bei nur chirurgisch Versorgten konnten deshalb nicht ausbleiben (57–59). Alle sind sich darüber einig daß die *chirurgische korrekte Versorgung der Wunde* eine wesentliche Maßnahme zur Verhütung des Tetanus ist. Die Methode hat ihre Grenzen ebenso wie die *Serumphylaxe* auf die nicht grundsätzlich sondern höchstens von Fall zu Fall verzichtet werden darf (60–61).

Ein weiteres gewichtiges Argument gegen die Serumphylaxe sind die durch das *artfremde Eiweiß* ausgelosten Schäden. Das schlimmste und kaum zu beherrschende Ereignis ist der *primäre Serumschock*. *Birk* (62) rechnet mit einer Häufigkeit von 1 : 20 000 Injektionen. *Schneider* (58) sah bei 25 000 Injektionen keinen Schock. *Bruce* (63) bei 2 Millionen Serumdosen. 2. Der *sekundäre anaphylaktische Schock* muß als Folge der normalen Sensibilisierung in den ersten Jahren nach einer Injektion von artfremdem Eiweiß erwartet werden: er läßt sich durch Desensibilisierung weit gehend verhüten. *Hinstorff* (64) stellte in einer Umfrage bei 1327 Kliniken und Ärzten 147 anaphylaktische Schocks fest: von denen 8 tödlich endeten. Es sind Fälle bekannt geworden wo der Patient bei der am 8. Tag wiederholten Serumgabe starb (65). Kaum gefährlich aber zuweilen doch recht unangenehm. z. B. bei Patienten mit Verbrennungen (66) ist das *Serumexanthem* dessen Häufigkeit von der Art und Menge des Eiweißes, der Injektionsweise und von der Reaktionsfreudigkeit des Patienten abhängt. Lokalisierte Serumexantheme kommen in ungefähr 20–30% vor, generalisierte in 6–10%. Nach fermentativer Verdauung haben Seren mit niedrigem Eiweiß Mol. Gew. (z. B. *Fermoserum*, *Behringwerke*) nur in höchstens 1–3% Serumexanthem zur Folge.

Andere zum Glück seltene und z. T. dauernde Schädigungen durch die Serumgabe sind bekannt: *Plexusneuritis*, *Neuritis nervi optici*, *Hemiplegien*, *Meningitis serosa* u. a.

Solange die *aktive Immunisierung* in Deutschland noch nicht allgemein üblich ist, wird man sich der *passiven Prophylaxe* bedienen müssen. Die Dringlichkeit der Serumanwendung muß der Arzt aus der Art der Verletzung und der regionalen Häufigkeit des Tetanus ableiten.

Die Indikation zur Serumphylaxe ist gegeben bei

1. allen Verkehrsverletzten
2. verschmutzten Wunden vor allem mit gedungter Erde
3. Wunden mit Fremdkörpern (Holzsplitter!)
4. Verletzungen in Backereien, Schlachtereien, Nahrungsmittelbetrieben
5. zerfetzten Wunden an den Händen und besonders an den Füßen
6. Verletzungen im Haushalt die durch Straßenschmutz oder Gartenerde verunreinigt wurden z. B. beim Gemüseputzen oder Kartoffelschälen
7. Nachoperationen im Narbengebiet von Kriegs- oder Unfallwunden
8. Erfrierungen oder Verbrennungen 2. und 3. Grades wenn die Blasendecke vor der ärztlichen Versorgung eröffnet wurde oder wenn offene Wunden und Nekrosen bestehen

Die übliche Schutz-dosis ist 1500 IE: sie wird subkutan gegeben. Bei sehr großen gequetschten oder stark verschmutzten Wunden ist die Serumdosis zu verdoppeln oder

Morl (68) bezeichnet die simultane aktiv passive Schutzimpfung als das Ergebnis einer Spekulation denn nach gleichzeitiger Gabe von 9000 AE plus Fluidtoxoid war bis zum 30. Tag p. inject. kein aktiv erworbenes Antitoxin im Serum nachweisbar. Leider wurde keine Auffrischdosis gegeben. Daher ist eine Aussage über den Erwerb einer antitoxischen Gewebsummunität nicht möglich. Auch J. J. Schlegel (25) lehnt die kombinierte Prophylaxe als paradox ab: er immunisierte 18 Patienten simultan; am 21. Tag hatten nur 3 nicht meßbare Titer; bei den übrigen wurden 0,0075 bis 0,1 AE/ml gefunden, also eine Antitoxinmenge, die nach aktiver Immunisierung vor mehrfach tödlicher Toxoidosis schützt (s. 35). Die Formulierung „die Sero-Toxoid prophylaxe ist als nicht zweckmäßig abzulehnen“ (61) ist in dieser allgemeinen Form sicher nicht richtig (37) und wurde jüngst revidiert (61a). Ramon (69) hat sein Verfahren nochmals begründet und beschrieben: Ein nicht immunisierter Verletzter erhält $\frac{1}{4}$ Std. vor der Serumgabe mit mindestens 3000 IE die 1. Toxoiddosis. Die Injektionen sind an verschiedenen Körperstellen vorzunehmen. Nach 2 Wochen folgt die 2. und nach weiteren 2–3 Wochen die 3. Toxoiddosis.

Bei klinischer Behandlung werden den Verletzten oft wenigstens 2 Toxoiddosen gegeben werden können; zur 3. Dosis muß sich der Patient einfinden. Bei ambulanter Behandlung ist weit mehr Mitarbeit von Seiten der Verletzten nötig. Bauff (28) berichtet über 3748 geimpfte Werkangehörige; von denen ein knappes Drittel zur 2. Toxoidinjektion erschien; zur Auffrischdosis nach 1 Jahr erschien 1 Mann. Andere hatten mehr Erfolg (70, 71, 72). Der Wunsch, die Tetanusschutzimpfung gesetzlich zu regeln, ist verständlich.

Teilimmunisierte Verletzte mit unsicherer Impfanamnese und solche, bei denen die Grundimmunisierung noch nicht beendet wurde, behandelt man wie Nichtgeimpfte.

Zusammenfassung

Bald nach der Entdeckung des Wundstarrkrampferregers durch Nicolaier im Jahre 1884 gelang die Reinkultur, der Nachweis des Toxins und die Gewinnung antitoxischer Seren, mit denen zahlreiche Verwundete des 1. Weltkrieges vor einem qualvollen Tod bewahrt wurden. Durch Formalisierung wird das Toxin in ein stabiles, ungiftiges Toxoid umgewandelt, das Ramon Anatoxin nennt und mit dem er die grundlegenden und erfolgreichen Versuche zur aktiven Immunisierung von Mensch und Tier durchführte.

Das Tetanustoxin, von dem einige Zehnmillionstel Milligramm Toxinstickstoff eine Maus toten, ist für verschiedene Tierarten sehr unterschiedlich giftig. Eine natürliche Immunisierung gegen Tetanus ist bei Wiederkäuern nicht ungewöhnlich; beim Menschen kommt sie nicht vor. Dagegen gelingt die aktive Immunisierung des Menschen mit Toxoid stets und dauerhaft, so daß die Tetanusschutzimpfung als die verläßlichste Immunisierung gegen eine bakterielle Infektion bezeichnet werden kann. Der gereinigte und konzentrierte Impfstoff aus Kulturen von peptonfreien Nährböden ist sehr gut verträglich. Seine Wirksamkeit wird durch Adjuvantien erheblich verstärkt. Am gebräuchlichsten sind außer Fluidvakzinen an $\text{Al}(\text{OH})_3$ adsorbierte Impfstoffe; ihr Antigengehalt kann durch die Zahl der Lames Flockungseinheiten (Lf) angegeben werden. Besser ist die Bestimmung der Schutzeinheiten (SE) im Tierversuch.

Nichtimmunisierte

Es ist nicht möglich eine antitoxische Immunität durch Toxoidgaben innerhalb der normalen Inkubationszeit eines Tetanus hervorzurufen. Nichtimmunisierte können daher nur passiv geschützt werden. Nach 1500 IF Antitoxin ist mit 1 Woche *sicherem Schutz* zu rechnen, eine Zeit, die gewöhnlich ausreicht, um den Infektionsherd durch die Gewebsreaktionen unschädlich zu machen. Nicht selten kommt es jedoch nach Abschwächung des passiven Schutzes zu einer Starrkrampferkrankung *tétanos postserique*. Ramon hat vorgeschlagen, gleichzeitig mit der Serumgabe an einer anderen Körperstelle Toxoid zu spritzen, die durch die Simultanimpfung angeregte körpereigene Antitoxinbildung wurde mit Fluidimpfstoffen so rasch in Gang kommen, daß der passive Impfschutz ohne Pause in eine aktive Immunität übergeleitet wurde. Dieses Verfahren ist in der französischen Armee seit langem eingeführt, es wird z. Z. von den meisten Autoren empfohlen.

Die Kritiker der Methode wenden ein, daß durch die gleichzeitige Gabe von Toxoid und Antitoxin eine Abschwächung der Wirkung beider Stoffe eintrete. Der Einwand ist berechtigt. In zahlreichen Versuchen mit Diphtherie- und Pertussisimpfstoffen wurde nachgewiesen, daß der Immunisierungseffekt — gemessen am Antikörpertiter — um so schlechter war, je mehr Antikörper das Serum schon vor Beginn der Immunisierung enthielt. Nun ist aber worauf verschiedentlich mit Begründung hingewiesen wurde, die Höhe eines Antikörpertiters kein proportionaler Ausdruck für die Stärke einer Immunität. Zudem hatten bei einer Auffrischdosis auch solche Individuen eine normal starke anamnestiche Reaktion, bei deren Grundimmunisierung keine meßbaren Antikörpermengen entstanden waren (38, 43). Die gewöhnliche Umstimmung, die die Grundlage der erworbenen Immunität ist und die zur Bildung von Antikörpern führt, ist nach einer Auffrischdosis viel sicherer zu erkennen als bei der Grundimmunisierung.

Otten u. Hennemann (67) wiesen die gegenseitige Hemmung von Toxoid und Antitoxin in einem großangelegten Tierversuch nach. Die aktive Immunisierung wird durch eine gleichzeitig verliehene passive Immunität gehemmt, die passive Immunität bleibt bei gleichzeitiger aktiver Immunisierung weniger lange erhalten als ohne sie. Die Antigen-Antikörperkomplexe werden leicht phagozytiert und abgebaut. Die Folge ist eine kürzere Verweildauer des Antigens im Körper und damit ein schwacher Immunisierungseffekt. Für die im Komplex gebundenen Antikörper gilt das gleiche. Es liegt auf der Hand, daß hierbei quantitative Verhältnisse von erheblicher Bedeutung sind. Ein großer Antitoxinüberschuß kann eine verhältnismäßig kleine Toxoidmenge leichter binden als eine geringe Serumdosis. Andererseits kann eine große Toxoiddosis trotz des hemmenden Effektes einer kleinen Antitoxinmenge zu aktiver Immunität führen. Wolters u. Dehmel (33) erhielten im Tierversuch mit adsorbiertem Toxoid trotz gleichzeitiger Serumgabe eine Antitoxinbildung, die bei Verwendung von nicht adsorbiertem Toxoid ausblieb. Weiterhin ist zu bedenken, daß der Toxoid-Antitoxinkomplex zwar im Augenblick der Entstehung keine antigenen Eigenschaften besitzt, abgesehen von seiner Wirkung als artfremdes Eiweiß, aber bei der Degradation dieses Komplexes werden offenkundig Toxoidvalenzen frei, denn wie bekannt läßt sich mit neutralen D-Toxin-Antitoxingemischen sehr wohl eine Antitoxinbildung anregen.

die Gefährlichkeit der zahlreichen unbeachteten und unversorgten Zufallswunden beseitigt, denen besonders bei den 5 bis 15-jährigen Jungen so oft ein tödlicher Starrkrampf folgt

Schrifttum

- 1 Darmstadter E Munch med Wschr 1934 1585
- 2 Zeiß H u R. Bieling Behnnt Gestalt u Werk Bruno Schultz, Berlin 1941
- 3 Schmidt, H Pathogenese Therapie und Prophylaxe des Tetanus Elwert Marburg 1922, Lit.
- 4 Schmidt H Die aktive Immunisierung gegen Tetanus Elwert, Marburg 1922 Lit
- 5 Ramon G R v Immunol 1^{re} 231 (1923)
- 6 Ramon G R v Path G n Phys Clin No 6³ 263 (1926) Lit
- 7 D'Antona B R v Immunol 15 93 (1921) 16 1 (1922) Lit
- 8 Scheibel I Bull organ. mond sante Genève 13 331 (1935) Lit.
- 9 Kolle W u H Hetsch Munch med Wschr 1934 1200
- 10 Hubner A Dtsch med Wschr 1939 „01
- 11 v Seemen H Munch med Wschr 1922, 1574
- 12 Hallmann L Bakteriologie u Serologie Georg Thieme Verlag Stuttgart 2. Aufl 1922
- 13 Wolters K L u E Fischöder  rztl Wschr 8 537 (1923)
- 14 Pillemer L et al J exp Med 89 205 (1919)
- 15 Zirm, K L u E Kupka Munch med Wschr 1923 411
- 16 Ramon G Bull de l'Office internat Epizoot 43 717 (1926)
- 17 Tenbroeck & Bauer J Exper Med 43 361 (1926) zit bei 6
- 18 Buzello A Munch med Wschr 1922, 139
- 19 Mayer I B Zbl Bakt Abt I Orig 139 137 (1937)
- 20 Plecty H F et al Ref Zbl Kinderhk 57 150 (1926) russisch
- 21 National Institutes of Health Minimum requirements Tetanus Toxoid, 4th Revision Bethesda USA 1922
- 22 Stockl u Mitarb zit bei 13
- 23 Pngwe R Zbl Bakt Abt I Orig 142 41 (1940)
- 24 Regamey R H u H J Schlegel Schweiz med. Wschr 80 919 (1920)
- 25 Schlegel J J Helv Chirurg Acta 18 378 (1921)
- 26 Greenberg L & D S Fleming, Canad. Publ Health J 41 441 (1920)
- 27 Trub C L P Der Chirurg 27 142 (1928)
- 28 Bau  A  rztl Wschr 10 90 (1925)
- 29 Stafford, E S et al Ann Surg 140 563 (1924)
- 30 Usadel G  rztl Wschr 7 521 (1922)
- 31 Franz C Lehrbuch d. Kriegschirurgie Springer Berlin 1936
- 32 v Haberer H Munch med Wschr 1910 1077
- 33 Wolters K L u H Dehmel Zbl Bakt I Orig 140 249 (1937)
- 34 Wolters K L u H Dehmel Zschr Hyg u Infektionskrankh 1^{re} 603 (1940)
- 35 Wolters K L u H Dehmel Zschr Hyg u Infektionskrankh 124 326 (1943)
- 36 Dixon, F J Allergy 22 487 (1924)
- 37 Edmann L u E Bisaz Schweiz med Wschr 1926 641
- 38 Peterson, J C et al Amer J Dis Child 89 292 (1923)
- 39 Kestermann et al Klin Wschr 1939 1553 1940 1129
- 40 Seibold, M u H Bachmann Dtsch med Wschr 1922 1188
- 41 Beck W Dtsch med Wschr 1926 6⁷8
- 42 Siegel M J Pediatr St Louis 46 631 (1925)
- 43 di Sant Agnese P A Pediatrics 3 333 (1919)
- 44 Peterson J C & A Christie Amer J Dis Child 81 36 (1951)
- 45 Feldman, G V Arch. Dis Childh 29 175 (1924)
- 46 Barr M et al Brit med J 2 632 (1925)

Dosierung und Indikation Nach 3 Injektionen flüssigen Toxoids oder nach 2 Dosen Adsorbtimpfstoff wird regelmäßig in jedem Lebensalter reichlich Antitoxin gebildet. Der Anfangstitel sinkt im Laufe der Zeit ab und kann auf unmeßbare Mengen zurückgehen. Trotz der geringen Antitoxingehalte im Blut sind selbst vor langer Zeit immunisierte weitgehend vor einer Tetanusinfektion geschützt. Denn das im Körper gebildete Gift löst eine starke Reaktion aus, die nach einigen Tagen zu einer sprunghaften Zunahme des Antitoxins führt. Diese Fähigkeit der aktiv Immunisierten, bei erneutem Antigenkontakt rasch und reichlich Antitoxin zu bilden, bleibt sicher 10 Jahre und vielleicht sogar lebenslanglich erhalten.

Die Grundlage der Immunität ist nicht der aktuell meßbare Antikörpertiter, sondern die Fähigkeit des antikörperbildenden Gewebes, bei Antigenkontakt überschüssig Antitoxin abzugeben. Dieser Effekt ist durch eine Toxoiddosis rascher und intensiver auszulösen als durch die geringe Menge Toxin, die bei Beginn einer Tetanusinfektion frei wird. Man gibt deshalb tetanusgefährdeten Immunisierten eine *Auffrischdosis* Toxoid (injection de rappel, booster dose). Auch ohne Infektionsgefahr ist eine Auffrischdosis 1 Jahr nach der Grundimmunisierung empfehlenswert. Bei Säuglingen ist sie stets angezeigt. Die vielfach empfohlene alle 5 Jahre zu gebende Auffrischung ist wahrscheinlich nicht erforderlich, aber unschädlich. Kurze Zeitabstände zwischen den Auffrischdosen haben sich bei erhöhter Gefahr im 2. Weltkrieg glänzend bewährt. Die Tetanusbizidität betrug bei aktiv immunisierten Truppen nur $\frac{1}{5}$ bis $\frac{1}{100}$ von der des 1. Weltkrieges. Die Starrkrampfprophylaxe mit antitoxischem Serum ist bei aktiv Immunisierten überflüssig.¹

Nichtgeimpfte können bei einer Verletzung nur passiv immunisiert werden. Ob und wieviel Serum gegeben werden soll, muß der Arzt nach der Art der Verletzung und der regionalen Häufigkeit des Tetanus entscheiden. In der Regel gibt man 1500 IE intramuskulär; bei besonderer Gefährdung sind 3000 oder 4500 IE angezeigt. Zur Verlängerung des nur kurz dauernden passiven Schutzes kann gegebenenfalls im 7. Tag nochmals Serum gegeben werden; hierbei sind die Vorsichtsregeln gegen eine anaphylaktische Reaktion zu beachten.

Es ist nicht möglich, mit Toxoid in der durchschnittlichen Inkubationszeit des Tetanus bei Nichtgeimpften eine tragfähige Immunität anzuregen. Aus praktischen Gründen kombiniert man vielfach die Serumgabe mit einer Toxoiddosis (Simultanimpfung). Die so begonnene aktive Schutzimpfung muß durch 2 weitere Toxoidgaben vervollständigt werden.

Bei unvollkommen durchgeführter aktiver Schutzimpfung oder bei unsicheren Angaben ist im Falle einer Verletzung wie bei Nichtgeimpften zu verfahren.

Die nicht unbeträchtliche Zahl von Tetanustodesfällen, die Qualen einer Starrkrampf-erkrankung, die Mangel der Serumprophylaxe und die ständig lauende Gefahr werden durch eine allgemeine aktive Immunisierung vollständig und dauernd beseitigt. Dies Ziel ist am leichtesten durch die Immunisierung aller Säuglinge mit kombinierten Impfstoffen zu erreichen.

In Zukunft brauchen verletzte Allergiker nicht den Gefahren einer Seruminjektion ausgesetzt zu werden. Gravide wurden durch eine Auffrischdosis selbst vor Tetanus puerperalis und ihre Kinder vor Tetanus neonatorum geschützt. Vor allem aber wurde

DIE KEUCHHUSTENSCHUTZIMPFUNG

von F Hansen

Geschichtliche Entwicklung

Bordet u Gengou (1) sahen 1900 zum ersten Male den Erreger des Keuchhustens für den sie aber erst 1906 im kartoffel Glycerin Blutagar einen geeigneten Nährboden fanden. Bald schon erkannten sie, daß sich viele Eigenschaften von *Haemophilus pertussis* bei längerer Fortzucht besonders aber auf blutfreien Nährböden wandelten. Dieses Kenntnis blieb lange Zeit für die Herstellung von Keuchhustenimpfstoffen ungenutzt, sie erhielt erst ihr volles Gewicht als Leslie u Gardner 1931 (2) vier serologisch unterscheidbare Phasen von *H. pertussis* beschrieben. frisch isolierte Stämme von kranken im Stadium catarrhale sind vollantigen und gehören der Phase I an, alte Laboratoriumsstämme dagegen haben keine immunogene Wirkung und gehören zur Phase IV. Diese scharf voneinander unterschiedenen Phasen werden zwar nicht von allen Autoren anerkannt (3), außer Zweifel sind jedoch die Änderungen der toxischen, antigenen und serologischen Eigenschaften, die an den Übergang von der S in die R-Form erinnern (4), der bei vielen Keimen bekannt ist.

Im Lichte der neueren Kenntnisse muten die zahlreichen Berichte über den Nutzen der Keuchhustenvakzine aus früherer Zeit merkwürdig an. Kaum war der Erreger beschrieben, als schon günstige therapeutische Erfolge mit einer Bordet Gengou (BG) Bakterienvakzine mitgeteilt wurden (5, 6). Damit rückte der Keuchhustenimpfstoff in die Reihe der zahllosen mit viel Hoffnung und noch mehr Enttäuschung angewendeten Behandlungsmittel bei pertussiskranken Kindern. Als immunbiologische Therapie wurde außer Injektionen von aufgearbeitetem Sputum Keuchhustenkranker noch zu Anfang der zwanziger Jahre die Pockenschutzimpfung oder Serum von vorher mit Vakzinevirus infizierten Kälbern empfohlen (7). Die Impfung kranker Kinder war nach dem Reichsimpfgesetz immer schon unzulässig. Heute, bei Kenntnis des Risikos einer Enzephalitis post vaccinationem, wird niemand mehr eine Behandlungsmethode wagen, die so abwegig erscheint, die so widersprechend beurteilt wurde und die doch einen wahren Kern besitzen mag, durch Infektion mit Vakzinevirus können Mäuse vor einer nachfolgenden, tödlichen intrazerebralen Dosis von *H. pertussis* geschützt werden (8).

Chievst u Meyer (9) ließen Keuchhustenkranke BG-Nährboden in Petrischalen anhusten, damit gelang es leichter, vollantigene Stämme zu isolieren. Madsen (10, 11) gewann von der art frisch isolierten Stämmen Impfstoffe, die er in zwei Epidemien auf den Färöer Inseln 1924 und 1929 einsetzte.

Obzwar die verwendete Keimzahl von 20–200 Millionen Keimen pro Impfling gering war und die Impfung in den Beginn der Epidemie fiel, waren die Ergebnisse dieses ersten Großversuchs der Keuchhustenprophylaxe mit Vakzine durchaus ermutigend. 1924 wurde die Morbidität nicht gemindert, aber die Letalität war bei 2094 Impflingen mit 0,24 % 12mal geringer als bei 627 Nichtgeimpften mit 2,9 %. Bei der etwas zeitiger vorgenommenen Schutzimpfung von 1929 hatten die Geimpften auch eine geringere Morbidität.

Im ganzen hatte man jedoch zu dieser Zeit keine große Meinung von der Nützlichkeit der Keuchhustenvakzine, denn sie wurde 1931 von der Liste der neuen und nicht

- 47 Dancic J et al *Pediatrics* 12 395 (1953)
- 48 Fekete L *Ref Zbl Kinderhk* 50 52 (1954) ungarnsch
- 49 Hansen F *Dtsch med Wschr* 1954 432
- 50 Statistik der Bundesrepublik Deutschland Kohlhammer Stuttgart Köln 71 (1952) 74 (1953) 89 (1954) 127 (1955) 148 (1956)
- 51 Kathe J *Prophylaxe* 1 1 (1954)
- 52 Wildegans H *Dtsch med Wschr* 1940 869
- 53 Mosbacher zit bei 10
- 54 Weller E *Dtsch med Wschr* 1956 267
- 55 Burke de la Camp H *Munch med Wschr* 1951 2494
- 56 v Karnitschnigg H *Wien Klin Wschr* 1940 403
- 57 Jager F *Munch med Wschr* 1939 164
- 58 Schneider E *Dtsch med Wschr* 1939 1261
- 59 König F *Dtsch med Wschr* 1939 908
- 60 Dtsch Gesellschaft f Unfallheilk *Munch med Wschr* 1939 2014
- 61 Dtsch Gesellschaft f Chirurgie *Dtsch med Wschr* 1956 563
- 61a Dtsch Gesellschaft f Chirurgie *Dtsch med Wschr* 1957 1029
- 62 Birk zit bei Magenau O *Dtsch med Wschr* 1935 1507
- 63 Bruce zit bei H Schmidt *Grundlagen der spezifischen Therapie* Bruno Schultz Berlin 1940
- 64 Hinstorff D *Der Chirurg* 5 9 (1933)
- 65 Schittenhelm A *Munch med Wschr* 1936 1845
- 66 Boyd J S A *Lancet* 1 113 (1946)
- 67 Otten L & J Ph Hennemann *J Path Bact* 49 213 (1939)
- 68 Mori F *Langenbecks Arch klin Chir* 279 209 (1954)
- 69 Ramon G *Der Chirurg* 28 1 (1957)
- 70 Beckmann A H *Arztl Wschr* 9 331 (1954)
- 71 Dortmann H *Zschr Prophylaxe* 1956 Nr 5
- 72 Zapp H *Mtschr Unfallheilk* 55 225 (1952)

Experimentelle Grundlagen

Der Keim und seine Verwandten

H. pertussis ist ein gramnegatives unbewegliches aerobes ovales Kurzstäbchen von 1—2 μ Länge und 0.2—0.3 μ Breite. Elektronenoptisch ist ein dichtes Entoplasma von einem helleren Ektoplasma unterscheidbar. Mit Toluidinblau färben sich die Pole gewöhnlich stärker an. Der Keim hat eine kapselähnliche Hülle, sie gibt jedoch mit Immenserum keine Quellungsreaktion wie sie nach Neufeld bei Pneumokokken vor kommt. In flüssigen Kulturmedien oder bei Fortzucht über 160 Subkulturen bekommt *H. pertussis* eine gestrecktere oder sogar eine fadenförmige Gestalt.

Die Neigung zu Pleomorphismus, die *H. influenzae* kennzeichnet, fehlt Phase I Kulturen fast ganz. In früherer Zeit hat es viel Mühe gemacht, diese beiden *Haemophilus*-Arten voneinander zu unterscheiden, dies ist heute durch die Kenntnis der verschiedenen Wachstumsbedingungen und die serologischen und gewebspathologischen Besonderheiten erleichtert (30, 31, 32, 33). Die Abtrennung von der vorwiegend tierpathogenen *Brucella bronchiseptica* wird nur selten notwendig sein. Das Gegenstück ist die Unterscheidung von *H. parapertussis* für die Diagnostik wichtig. Dieser Keim wurde 1937 von Elderling u. Kendrick (34, 35, 36) bei Kindern mit den Erscheinungen eines leichten Keuchhustens entdeckt und danach in verschiedenen Ländern in wechselnder Häufigkeit festgestellt. Sauer (37) glaubt, daß 5—10% der Pertussisverdachtsfälle Parapertussis sind. In Kopenhagen (38) fand man *H. parapertussis* in 20% der Kulturen, die zur Keuchhustendiagnose angelegt wurden. Kendrick u. Elderling (39) isolierten den Keim in durchschnittlich 2% aller positiven Kulturen von Kranken mit Keuchhustensymptom. Besonders leicht verlaufender Keuchhusten kann daher eine Parapertussis-Infektion sein. Der günstige Verlauf ist dann nicht der Erfolg einer Therapie, und die Erkrankung ist kein Beweis für das Versagen einer aktiven Immunisierung gegen Pertussis. Beide *Haemophilus*-Arten führen nämlich nur zu einer typenspezifischen Immunität.

Gewinnung eines Ausgangstammes

Vollantigene *H. pertussis*-Stämme erhält man nur von kranken Menschen. Dies gelingt am leichtesten im Prodromalstadium. Die Häufigkeit positiver Ergebnisse von 80 und mehr Prozent im Beginn des Keuchhustens sinkt nach der 4. Krankheitswoche auf etwa 30% und nimmt danach rasch weiter ab. Zur Gewinnung einer Kultur läßt man nach Chretien u. Meyer (9) BG-Nährboden in Petrischalen bei einem spontanen Anfall anhusten. Bradford u. Sloan (40) gehen mit einem Kupferdraht als Witterungsträger durch die Nase bis an die hintere Rachenwand und streichen das anhaftende Material auf BG-Platten aus. Diese Methode des naso-pharyngeal swab wird in den englischsprachigen Ländern bevorzugt. Recht gute Erfolge teilt F. Herrog (41) mit, die mit Hilfe eines auf einer Spritze montierten Katheters Nasenrachenschleim aspiriert und zur Kultur verarbeitet. Die Identität einer Erregerkolonie wird in Zweifelsfällen durch den Agglutinationsversuch mit einem hochwertigen homologen Immunsérum gesichert.

Nährboden

Der lithaltige BG-Nährboden in der Modifikation von Kendrick u. Elderling (4, 43) ist für die Anzucht das beste Nährmedium. Zur Unterdrückung der Begleitflora kann dem Substrat eine geringe Menge eines Silberamids oder Penicillin zugesetzt werden, jedoch nicht

offiziellen Heilmittel der American Medical Association gestrichen auf die sie 1914 gesetzt worden war (12)

L. W. Sauer (13, 14, 15, 16) konnte in zahlreichen Versuchen von 1928 bis 1933 die Wirksamkeit der Keuchhustenschutzimpfung entscheidend verbessern. Er verwendete nur frisch isolierte Stämme der Phase I mit starkem Hämolysevermögen, die auf menschenbluthaltigen Nährboden gezüchtet worden waren. Der Kulturrasen wurde nicht abgeschwemmt sondern abgekratzt. Sauer steigerte die Keimzahl pro Immunisierungsdosis beträchtlich auf 70 bis 80 Milliarden. Jeder Impfstoff enthielt 5—7 verschiedenen Stämme. Die Vakzine wurde nur vorbeugend bei sicher nicht infizierten gegeben. Nichtgeimpfte Geschwister dienten zum Vergleich. Erstmals wurde die krankheitsverhütende Wirkung der Keuchhustenschutzimpfung bei engem Kontakt mit Kranken in der Familie überzeugend bewiesen (17). In dieser Zeit begannen Kendrick u. Eldering (18) ihre groß angelegten Untersuchungen, die Morbidität in Keuchhusten konnte bei Vakzinierten um das 11 bis 7fache verringert werden und die Krankheit verlief bei den dennoch Erkrankten auffällig leicht. Ähnliche Ergebnisse wurden von zahlreichen anderen Autoren mitgeteilt (19, 20, 21, 22, 23). Unter dem zwingenden Eindruck dieser Arbeiten entschloß man sich 1944 die Keuchhustenvakzine wieder in die Liste der neuen und nichtoffiziellen Heilmittel des Council of Pharmacology and Chemistry der American Medical Association aufzunehmen. Aber nicht alle Versuche gelangen gleich gut. Man suchte nach den Ursachen und fand einen deutlicheren Effekt, wenn die einzelnen Impfdosen nicht in 1wöchigem sondern in 3 oder besser noch in 4wöchigem Abstand gegeben wurden. Durch die Einführung von Alaun Präzipitat Impfstoffen (24, 25) mit erheblich verstärkter antigener Wirksamkeit gelang jetzt auch die Immunisierung sehr junger Kinder. Die z. T. recht unangenehmen Lokalreaktionen wurden durch die Verwendung von $Al(OH)_3$ als Adsorbens gemindert.

Das dringliche Problem der Verträglichkeit des Keuchhustenimpfstoffs ist bis heute noch nicht vollbefriedigend gelöst. Vielleicht kann man in Zukunft durch Ultraschallung gewonnen und durch Athanol entgiftete *H. pertussis* Präparate mit Nutzen verwenden (26).

Der Einsatz der Keuchhustenschutzimpfung in großem Stil machte eine Wertbemessung der verschiedenen Impfstoffe erforderlich. Von mehreren Methoden hat sich hierfür die intrazerebrale Infektion vorher immunisierter Mäuse am meisten eingebürgert (27). In den USA und in wenigen anderen Ländern dürfen nur standardisierte Impfstoffe in den Handel gebracht werden. Lange Zeit glaubte man nur auf bluthaltigen Nährboden vom Typ des BG Agars gezüchtete *H. pertussis* Kulturen seien vollantigen. Inzwischen ist bewiesen, daß auch Kulturen von flüssigen, blutfreien Nährböden vollwirksame Vakzine liefern können (28). Hierdurch wird die Bereitstellung großer Antigenmengen wesentlich erleichtert. Aus vielen Gründen schien es zweckmäßig zu sein, die Keuchhustenschutzimpfung mit anderen notwendigen Immunisierungen zu verbinden. Nach den ersten Versuchen im Jahre 1940 (29) kombinierte man Diphtherie- und/oder Tetanustoxoid mit dem Keuchhustenimpfstoff und überzeugte sich von dem guten Immunisierungserfolg gegen jedes Einzelantigen. Mehrfachimpfstoffe vom Typ des Di Tet Pert Impfstoffs haben sich wegen der Einfachheit der Anwendung und wegen ihrer großen Wirksamkeit allgemein durchgesetzt.

Tabelle 1 Wachstumsbedingungen Morphologie serologische und immunologische Eigenschaften von *H. pertussis* Stämmen Nach J. Unanue, P. W. Mugleton u. W. K. Stevens (44)

	<i>H. pertussis</i> virulenter Typ	<i>H. pertussis</i> avirulenter Typ	<i>H. paraptussis</i>
Zahl der untersuchten Stämme	187	10	11
Bordet Gengou Nährboden, 48 Std. Kulturen	kleine halbkugelige Kolonien 0,5 mm Durchmesser keine Hämolyse keine Pigmentbildung die Keime zeigen Kapseln deutliche Stäbchen 15 μ 0,3 μ	große flache Kolonien 2 mm Durchm. keine Hämolyse keine Pigmentbildung die Keime zeigen Kapseln verkürzt bis zu kokkenartigen Formen 0,5 μ 0,3 μ	große erhabene Kolonien 2—3 mm Durchm. leichte Hämolyse dunkle Pigmentierung die Keime zeigen Kapseln deutliche Stäbchen 15 μ 0,3 μ
Wachstum auf einfachem Agar	kein Wachstum	gutes Wachstum kein Pigment	gutes Wachstum leichte Pigmentierung d. Nährbodens
Wachstum in Cohen und Weclers flüssigem Nährboden	Wachstum mit Oberflächenhäutchen stärkstes Wachstum in 6—7 Tagen kein Pigment ohne Starke kein Wachstum	Wachstum mit diffuser Trübung stärkstes Wachstum in 4—5 Tagen kein Pigment Wachstum auch ohne Stärke	Wachstum mit diffuser Trübung stärkstes Wachstum in 6—7 Tagen Bildung von braunem Pigment Wachstum auch ohne Stärke
Agglutination mit Antiserum gegen virulenten <i>H. pertussis</i> Stamm	1:1600 — 1:5000	< 1:1600	< 1:1600
Hämagglutinationstiter	1:16 — 1:128	< 1:4	1:4 — 1:16
Adsorption an $AlPO_4$	100%	weniger als 50%	80—90%
Virulenz bei intranasaler Infektion der Maus Keimzahl (LD_{50} bei 48 Std.)	ca. 50 · 10 ⁶	mehr als 400 · 10 ⁶	ca. 100 · 10 ⁶
Empfindlichkeit für Antibiotika			
Penicillin	(10 E/ml) empfindl.	unempfindl. d.	unempfindlich
Streptomycin	(25 μ g/ml) empfindl.	wechselnd	unempfindlich
Aureomycin	(0,5 μ g/ml) empfindl.	wechselnd	wechselnd
Chloramphenicol	(0,5 μ g/ml) empfindl.	unempfindlich	unempfindlich

mehr als 1 $\mu\text{g/ml}$ weil einige virulente Stämme für Penicillin mäßig empfindlich sind (41). Die sehr kleinen Quicksilbertropfen ähnlichen Kolonien entwickeln sich nach 2–3 Tagen, am besten in einer wasserdampfgesättigten Atmosphäre bei 35° C (43). Auf BG Nährböden fort gezüchtete Stämme behalten ihre biologischen Eigenschaften über lange Zeit. Der für die Züchtung erforderliche Zusatz von Menschen- oder Tierblut ist zumindest theoretisch ungünstig, weil dadurch in Impfstoffe aus solchen Kulturen artfremde Eiweiße, Rh-Antigen oder das Virus der Serumhepatitis gelangen können. Hornibrook (45) führte einen semisynthetischen blutfreien flüssigen Nährboden ein, den Cohen u. Wheeler (46) modifizierten und mit dem es leicht gelingt, große Kulturmengen zu ernten. *H. pertussis* bleibt auf diesem Substrat in Phase I, seine Wachstumsbedingungen wurden dabei sehr genau studiert (47).

Bordet-Gengou-Nährboden in der Modifikation nach Kendrick u. Eldering (43)

	zur Anzuchtun _g	zur Impfstoffherstellung
Geschälte und in dünne Scheiben geschnittene Kartoffeln	1250 g	1250 g
Glycerin	100 ml	100 ml
NaCl	50 g	54 g
Gelose ($\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_6$)	100 g	235 g
Pepton Proteose (Difco)	—	100 g
Aq. dest.	10000 ml	10000 ml

Zubereitung nach Vorschrift. Für den gebrauchsfertigen Nährboden werden 250 ml Stamm-substrat mit 50 ml sterilem defibriniertem Hammelblut gemischt.

*Fluorger Nährboden für *H. pertussis* (43)*

Kaseinhydrolysat	100 g	$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0,05%ige Lösung	2,5 ml
NaCl	25 g	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 0,05%ige Lösung	1,5 ml
KH_2PO_4	0,5 g	Cysteinchlorhydrat 1%ige Lösung	30 ml
$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0,4 g	Hefedialysat	500 ml
Starke löslich pulverisiert	15 g	Aq. dest. ad	10000 g
CuCl_2 1%ige Lösung	10 ml		

Unterscheidung von virulenten und avirulenten Stämmen

Alle frisch isolierten Stämme gehören demselben Typ an (16–48–49). Unter Laboratoriumsbedingungen verändern sich viele Eigenschaften von *H. pertussis*; eine Beobachtung, die Leslie u. Gardner (2) zur Einteilung in die Phasen I, II, III und IV veranlaßte. Aus praktischen und theoretischen Gründen wird von manchen Autoren die von Bordet getroffene Unterscheidung in virulente und avirulente Stämme bevorzugt, dabei entspricht die virulente Variante der Phase I und vielleicht auch der Phase II, avirulente Stämme gehören zur Phase III und IV.

Frisch isolierte Stämme zeichnen sich durch verschiedene morphologische und kulturelle Charakteristika aus (s. Tabelle 1). Ihre Kolonien haben oft eine hämolytische Zone, die aber auf Nährboden mit mehr als 30% Blutzusatz fehlt (43). Sie werden von einem homologen Immunsérum auch in starker Verdünnung agglutiniert und sind für Mäuse bei intranasaler Inokulation pathogen. Nur virulente Stämme agglutinieren rote Blutzellen; sie wachsen auf Agar nur bei Zusatz von Blut oder Serum und in flüssigem semisynthetischem Substrat wachsen sie nur bei Gegenwart von Stärke oder Holzkohle. Virulente Stämme adsorbieren AlPO_4 viel stärker als avirulente und werden dadurch präzipitiert; sie lösen sich in NaOH und 2%iger Na -desoxycholat-Lösung vollständig auf, im Gegensatz zu den nichtlöslichen avirulenten

einem thermostabilen Toxin unterschieden. Das von *Flans u. Mastland* (55) beschriebene thermostabile bakterielle Antigen adsorbiert aus homologen Immunsereen agglutinierende komplementbindende und präzipitierende Antikörper und wird selbst aus Bakterienextrakten durch Immunsereen präzipitiert wobei die Toxinwirkung der Extrakte erhalten bleibt. Normale Immunsereen enthalten demnach keine gegen das thermostabile Toxin gerichteten Antikörper. Die Keuchhustenimmunität ist nicht antitoxisch sondern antibakteriell.

Die Eigenschaften des thermostabilen Toxins entsprechen vollkommen denen, die in gereinigten Präparaten dem sogenannten Agglutinogen (56, 57) zugeschrieben werden, mit Ausnahme der toxischen Wirkung, die vielleicht auf einer Verunreinigung beruht. Die Abtrennung eines thermostabilen Toxins ist daher wahrscheinlich überflüssig. Das Agglutinogen ist ein ribonukleinsäurehaltiges Eiweiß mit starken antigenen Eigenschaften — löst eine kraftige Agglutininbildung aus und macht an der Haut gegen *H. pertussis* sensibilisierter Personen oder Tiere eine flüchtige Entzündung mit Induration. Agglutinogen Hauttest.

Ein weiterer biologisch aktiver Stoff, den *H. pertussis*, parapertussis und bronchisepticus gemeinsam besitzen, ist das antigene Hamagglutinin, es agglutiniert die Erythrozyten von Tieren und Menschen jeder Blutgruppe. Nur Phase I Kulturen enthalten das thermostabile nicht toxische Hamagglutinin und zwar am meisten an den beiden ersten Bebrütungstagen. Die Reaktion verläuft optimal bei 4.—50° C mit einer 5%igen Erythrozytensuspension (58). Seren mit reichlich Antihamagglutinin haben selbst dann im passiven Schutzversuch eine deutliche Wirkung, wenn das verwendete Serum nur wenig Agglutinine für *H. pertussis* enthält. Deshalb halten *Koch u. North* (59) das Hamagglutinin für das bestimmende Immunogen. Nach Meinung der meisten Autoren ist die pathogenetische und immunologische Bedeutung des Hamagglutinins noch nicht gesichert. Es scheint, daß das isolierte Hamagglutinin selbst keine Schutzwirkung hat, daß es aber in einer wirksamen Vakzine enthalten sein muß.

Außer den genannten wurden zahlreiche Einzelkomponenten beschrieben, von denen das gegen Histamin sensibilisierende Antigen erwähnenswert ist. Mäuse werden nach intraperitonealer Infektion mit *H. pertussis* gegen Histamin erhöht empfindlich (60). *Pittman* (61) glaubt an eine enge Beziehung zwischen der histaminsensibilisierenden und der immunogenen Komponente. Weiterhin isolierte man verschiedene mizinnähnliche Substanzen und ein Polysaccharid (62).

Vorläufige Einteilung der Antigene von *H. pertussis* (63)

Kapselantigen S (thermostabil)	Agglutinogen	komplementbindendes Antigen
Kapselantigen L (thermostabil)	Hamagglutinin	
Somatisches Antigen	Endotoxin	Schutzantigen
		Pillemers
		Histaminsensibilisierendes Antigen?

Zur Bestimmung der antigenen und der für unsere Fragestellung weit wichtigeren immunogenen Wirksamkeit von *H. pertussis* und seiner Komponenten bedarf es eines geeigneten Modellversuchs. Hierfür hat sich die intranasale, intraperitoneale, und besonders die intrazerebrale (27) Infektion der Maus als brauchbar erwiesen.

Weißer Inzuchtmaus von etwa 15 g Gewicht werden mit einer 48 Std Kultur Suspension von *H. pertussis* durch das Foramen magnum in den Subarachnoidalraum infiziert. Diese Methode ist einfacher als die Direktinjektion in eine Hirnhemisphäre durch den Schädelsknochen (63). Die Infektionsdosis soll etwa 5000 Keime in 0,05 ml betragen. Im getöteten Tier werden keine Keime außerhalb der Schädelskapsel gefunden (gegenteilig [64]). *H. pertussis* regelmäßig aus Leber und Milz züchtbar. *H. pertussis* vermehrt sich in den Hirnventrikeln vom 2. Tag post infectio an. Nach 5—6 Tagen ist die Keimzahl am größten, um diese Zeit sterben die Tiere gewöhnlich.

Stämmen Desoxyribonukleinsäure läßt sich aus virulenten Stämmen schlecht extrahieren weil sie fest an die reichlich vorhandenen Polysaccharide gebunden ist (50). Die Empfindlichkeit für Antibiotika ist bei virulenten Stämmen entschieden größer. *H. pertussis* ist gegen alle Antibiotika weniger empfindlich als *H. pertussis* (39). Alte Kulturen bilden oft Schleim (51) und lassen sich nur schlecht in NaCl-Lösung emulsionieren. Von Phase I Stämmen erhält man dagegen leicht stabile Suspensionen wie sie z. B. für den Agglutinationsversuch benötigt werden.

Nach häufigen Subkulturen werden die Ansprüche an den Nährboden immer geringer gleichzeitig nimmt die Virulenz für Mäuse ab und ebenso der Gehalt an typischer dem Agglutino-gen. Avirulente Stämme haben im Tierversuch eine erheblich geminderte antigene Wirkung sie sind daher für die Herstellung von Impfstoffen nicht geeignet. Alle *H. pertussis* Stämme hatten die als Kapsel bezeichnete Außenhülle (s. Tabelle I) alle machten bei gleicher Dosis an der Kaninchenhaut gleichstarke Entzündung und Nekrose. Eine Rückverwandlung avirulenter Stämme (Phase IV) in virulente durch wiederholte Mausepas-agen mißlang.

Bestandteile von *H. pertussis*

Die zahlreichen Unterschiede zwischen Phase I und alten Laboratoriumsstämmen die sich in Morphologie und Virulenz in Ansprüchen an den Nährboden und im serologischen Verhalten äußern drängen nach Lösung der Frage welche Bestandteile die verschiedenen Zellstadien bedingen. Offensichtlich kann ein guter Impfstoff nur dann zielstrebig hergestellt werden wenn die für die Immunisierung wesentlichen Stoffe nach Struktur und Wirkung bekannt und in genügender Menge im Impfstoff enthalten sind.

Zur Gewinnung der einzelnen Bestandteile wurden verschiedene Methoden verwendet man schloß die Bakterien auf durch Zermahlen, Beschallung und Ultraschallung oder durch wiederholtes Gefrieren und Wiederauftauen. Aus dem so gewonnenen Material wurden Extrakte hergestellt und verschiedene Fraktionen durch Fällung, Dialyse oder Adsorption abgetrennt. Ebenso dienten Bakterienextrakte mit physiologischer NaCl-Lösung oder mit aqu. dest. oder keimfreie Filtrate von flüssigen Kulturen als Ausgangsmaterial. Je nach der angewandten präparativen Methode fielen mehr oder weniger zahlreiche Substanzen an von denen bislang keine chemisch exakt definiert ist.

Auf den ersten Blick schien die Entdeckung toxischer Eigenschaften von *H. pertussis* wichtige Einsichten in die Pathogenese und Immunität des Keuchhustens zu gestatten. Versuchstiere sterben nach intraperitonealer, subkutaner oder intravenöser Injektion von *H. pertussis*. Aufschwemmungen ohne daß sich die Keime vermehrt hatten. Der gleiche Effekt läßt sich mit dem Extrakt aufgeschlossener Keime erreichen. Dies weist auf einen in den Bakterien vorhandenen toxischen Stoff hin das Endotoxin. Seine Giftigkeit ist beträchtlich: 0,0025 ml eines Extraktes waren für Mäuse 1 v. l. tödlich (33). Kleine Dosen des Toxins erzeugen bei vielen Versuchstieren nach intrakutaner Injektion eine hamorrhagische Entzündung mit Nekrose. Das Toxin wurde als deoxyribonukleinsäurehaltiges thermolabiles Protein erkannt das durch Chloroform, Phenol, Athanol und Trypsin zerstört und durch Formalin in ein Toxoid umgewandelt wird (52). Es ist in Phase I Stämmen 10 bis 30 mal reichlicher vorhanden als in avirulenten Stämmen es fällt bei pH 4,5–4,2 aus Lösungen aus ohne an Giftigkeit zu verlieren. Robbins u. Pillemer (53) gewannen durch eine besondere Methode ein mucin- und hämagglutinfreies Toxin in dem sie die wesentlichste immunogene Substanz erblickten. Die „protective antigen“ schützt Mäuse ohne daß es ihnen die Agglutininbildung zu provozieren. Auch das von Pennell u. Thiele (54) durch Athanolfraktionierung gewonnene toxische immunogene Antigen enthält entgiftetes Toxin und außerdem Agglutino-gen.

Nach Inaktivierung eines Extraktes durch halbstündiges Erwärmen auf 56° C bleibt ein Rest toxischer Wirkung erhalten die sich bei intrakutaner Injektion in Entzündung ohne nachfolgende Nekrose äußert. Es wird deshalb zwischen einem thermolabilen und

Zur Bewertung des Impferfolges ist die am Überleben der Tiere oder an der raschen Entkeimung bemessene Wirkung bei weitem am verlässlichsten. Demgegenüber tritt die Wertigkeit anderer immunologischer Methoden zurück, so aufschlußreich ihre Ergebnisse in Verbindung mit der Morbidität und Letalität sein mögen. Hier ist der Nachweis agglutinierender oder komplementbildender Antikörper zu erwähnen und weiterhin die Bestimmung des Opsonin- und Phagozytoseindex sowie die verschiedenen Kutanreaktionen, von denen bei der Besprechung der Impfergebnisse beim Menschen die Rede sein wird.

Impfstoffe Herstellung und Prüfung

Der klassische Keuchhustenimpfstoff ist eine *Fluidi-vaccine*, d. h. eine Aufschwemmung zumeist abgetoteter *H. pertussis* Keime in physiologischer NaCl-Lösung. Lebendvakzinen machen stärkere Entzündung an der Injektionsstelle (69). Ursprünglich — und z. T. auch heute noch — wurden die Stämme auf BG-Nährboden gezüchtet. Neuerdings macht man zunehmend von flüssigen Substraten Gebrauch, seitdem die zunächst bezweifelte Vollwertigkeit solcher Kulturen nun gesichert wurde. Die immunisierende Wirkung einer Kernaufschwemmung wird durch den Zusatz mineralischer Adjuvantien um etwa $\frac{2}{3}$ gesteigert (69). Durch den Zusatz eines Adsorbens werden die Viren der Antigenmoleküle vergrößert, die Mikro- und Makrophagenaktivität wird gesteigert und die Resorption verlangsamt. Die anfangs verwendeten Kalialaun-Präzipitatimpfstoffe verfielen wegen der starken Lokalreaktionen zu Gunsten der Al-Phosphat- oder zumeist der Al-Hydroxyd-Adsorbatimpfstoffe. Im Versuchsstadium sind einige Vakzinen, die statt ganzer Bakterienzellen deren Spaltprodukte oder nur einzelne Komponenten enthalten, z. B. das non-cellular antigen von Felton u. Veruey (70). Dieser Impfstoff besteht aus Bestandteilen von *H. pertussis*, die nach Zerschlagung der Bakterienleiber durch Ultraschall und Zentrifugieren gewonnen und durch Äthanol entgiftet werden. Das Präparat erwies sich als sehr wirksam und viel besser verträglich als die bisher üblichen Vakzinen. Nicht unerwähnt bleiben soll auch die Immunisierungsmethode von Otani (71), der *H. pertussis* Stämme auf Vitamin C haltigen Nährboden züchtete. Die Keime werden dadurch entgiftet, bleiben aber vollantigen. Eine Mischung lebender Bakterien in NaCl-Lösung werden 2mal im Abstand von 1 Woche inaktiviert. In wenigen Fällen entsteht für kurze Zeit ein leichter Husten. Die Methode wurde seit 1940 an mehr als 10 000 Freiwilligen mit befriedigendem Erfolg angewendet.

Eine Vakzine soll nur aus Stämmen der Phase I hergestellt werden. In lyophilisiertem Zustand läßt sie sich über lange Zeit vollwirksam erhalten. Dadurch ist es möglich, einen Standardstamm für zahlreiche Chargen als unveränderte Bezugsvakzine zur Verfügung zu haben. Es wird empfohlen, von dem lyophilisierten Ausgangsstamm nicht mehr als 25 Subkulturen für die Vakzineherstellung zu verwenden. Außerdem sollte jeder Impfstoff aus einer Mischung von mindestens 3 oder 4 vollwirksamen Stämmen bestehen (43). Nach längstens 3tägiger Bebrütung bei 35 °C werden die Kulturen aufgearbeitet. Phenol oder Formol wirken entgiftend, zugleich aber beschleunigen sie den Verlust der Schutzkraft von Keuchhustenimpfstoffen. Das neuerdings bevorzugte Verthiolat (= Na-diaethylmercuri-thio-salicylat) hat diesen Nachteil nicht, es wird des

Mäuse die mit einer wirksamen Vakzine oder einem immunogenen Partialantigen vorbehandelt wurden überleben die nach 14—17 Tagen erfolgende intrazerebrale Infektion. Auf die gleiche Weise kann der Schutzwert einer passiven Immunisierung bestimmt werden.

Die Immunisierung mit Phase I Vakzinen verleiht unzweifelhaft einen Schutz. Sicher ist auch die überragende Bedeutung der somatischen Antigene für die Entwicklung der Immunität. Fraglich muß vorläufig bleiben ob hierfür ein einziges Partialantigen oder eine Mischung verschiedener Bestandteile in bestimmtem Mengenverhältnis notwendig ist. Bei der Revakzination vorher immunisierter Mäuse nahm die Schutzkraft des Serums nach keinem der geprüften Partialantigene gleich stark zu wie nach einem Bakterienimpfstoff (65). Agglutino-gen löst zwar eine intensive Antikörperbildung aus es ist aber allein unfähig Immunität zu erzeugen. Umstritten ist noch die Bedeutung des Hamagglutinins. Das Polysaccharid hat sicher keine immunisierende Wirkung.

Für die Beurteilung der agglutinierenden Antikörper ist die Beobachtung wichtig daß Agglutino-gen aus Kaninchenimmenserum alle serologisch faßbaren Antikörper entfernt trotzdem bleibt die Schutzkraft eines solchen Serums erhalten sie geht jedoch verloren wenn die Antikörper an lebende *H. pertussis* Keime adsorbiert werden. Hierbei werden auch die serologisch nicht faßbaren immunogenen Substanzen entfernt. Diese und viele andere Beobachtungen beweisen daß die Keuchhustenimmunität nicht an die Agglutinine gebunden ist (52, 66, 67). Trotzdem erlaubt die wiederholte Bestimmung des Agglutinationstiters nach Anwendung einer in ihrer Wirksamkeit bekannten Vakzine eine einfache und relativ zuverlässige Kontrolle des Immunisierungsvorgangs.

Bei der intranasalen Infektion von Mäusen mit frisch isolierten Stämmen genügt eine Dosis von 100 Keimen die subletale Dosis ist 5000 und die sicher tödliche Dosis beträgt 50×10^4 Keime. Bis zum 24. Tag nach Infektion mit geringer Keimzahl vermehrt sich *H. pertussis* reichlich in den Atemwegen der Versuchstiere dann nimmt die Keimzahl ab so daß am 59. Tag p. infect. der Keimnachweis stets mißlingt. Nach Reinfektionen solcher Mäuse konnten nur bis zum 4—8. Tag Keime aus den Lungen gezüchtet werden. Auch nach vorheriger Immunisierung wurde eine beschleunigte Entkeimung nach intranasaler Infektion festgestellt jedoch nicht so markant wie nach überstandener Infektion (64). Diese Befunde entsprechen sehr gut den Verhältnissen beim Menschen auch hier hinterläßt die Keuchhustenkrankheit eine weit solidere Immunität als die beste Vakzination obwohl nach künstlicher Immunisierung bedeutend mehr Agglutinine gebildet werden als bei der Keuchhustenkrankheit. Mäuse entwickeln nach subkutaner Vakzination spärlich Agglutinine nach intraperitonealer Vakzination reichlich und nach nasaler Vakzination gar keine Agglutinine und doch hatte auch die letzte Gruppe eine gute Immunität. Für den Nachweis der Immunität dürfen nicht zu große Infektionsdosen gewählt werden denn eine mehr oder weniger ausgebildete Immunität kann von einer massiven Infektionsdosis glatt durchbrochen werden eine absolute Immunität läßt sich durch die Keuchhustenschutzimpfung nicht erzielen. Hieran wird zu denken sein wenn die Wirkung der künstlichen Immunisierung bei Kindern mit flüchtigem Kontakt oder bei ständiger Infektionsmöglichkeit durch erkrankte Familienmitglieder verglichen wird.

H. pertus) nach intranasaler Infektion aus den Lungen vorher immunisierter Mäuse verdrängt.

Die entscheidende Auskunft über den Wert einer Vakzine wird immer der Erfolg beim Menschen geben. Zahlreiche Impfstoffe sind in den verschiedenen Ländern im Handel (s. Tabelle 2); sie können trotz unterschiedlicher Herstellungsweise gut wirksam sein oder auch bei gleichem Produktionsverfahren große Unterschiede aufweisen.

Durchführung der Impfung

Injektion. Nach Reinigung der Haut mit 50%igem Äthyl- oder mit 60%igem Propylalkohol injiziert man je nach Präparat 0,5 bis 1,0 ml einer Fluid- oder Adsorbatvakzine tief subkutan oder besser 1 cm. Die zufällige Injektion in ein Blutgefäß muß unbedingt vermeiden werden. Adsorbatimpfstoffe dürfen auch nicht in Spuren in die oberflächlichen Hautschichten gelangen, sie erzeugen dort heftige Entzündung. Deshalb soll man nach kräftigem Schütteln den Impfstoff in die Spritze aufziehen. Die Luft bis auf 0,1 ml entfernen, die Nadel wechseln, eine dünne Kanüle schräg einstecken, um einen Rückfluß des Impfstoffs zu erschweren, aspirieren und dann mit gelindem Druck injizieren, wobei am Schluß die kleine Menge Luft, die in der Kanüle befindlichen Impfstoff entfernt. Man wartet einige Sekunden ab, zieht dann die Kanüle heraus und drückt dabei mit einem alkoholbefeuchteten Tupfer auf die Injektionsstelle. Zum Schluß massiert man den Impfstoff mit einigen sanften Strichen in Richtung des Stichkanals in das Gewebe. Bei jeder Injektion wird die Körperseite gewechselt.

Ort. Für die subkutane Injektion empfehlen sich Körperstellen mit lockerem Unterhautgewebe, z. B. die regio supra- und infra-spinosa. Intramuskuläre Injektionen sind am Deltoides oder Clavus am ehesten möglich. Gerade der Keuchhustenimpfstoff ruft selten stärkere Entzündung und damit Schmerzen aus, halten wir die Glutea, die beim Liegen gedrückt werden, nicht für den geeignetsten Ort, zumal in dieser Region die meisten Spontanabszesse bei Kindern auftreten, ohne daß sie dort Injektionen erhalten hätten. Wir bevorzugen die Streckseite der Oberschenkel. Dies hat den Vorteil, daß die Abwehrbewegungen gut aufgefangen werden können, weil das Bein leicht zu fixieren ist. Der Griff um den Oberschenkel entspannt die Muskulatur und die Injektion geht mühelos. Zur Milderung des Anfangsschmerzes wurde der Zusatz von Xylolain (= Diäthylamino 2,6-Pyridindiol, ASTRA) in einer Endkonzentration von 1:33% empfohlen.

Zeitfolge. Für eine vollständige Immunisierung sind 3, bei sehr jungen Säuglingen vielleicht sogar 4 Impfstoffdosen erforderlich. Dabei soll der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Injektionen bei Fluidvakzine 3–4 Wochen, bei Adsorbatimpfstoffen 4 Wochen betragen (77). Kürzere Intervalle mindern den Impfeffekt (87). Bei älteren Kindern ist es vorteilhaft, die Distanz zwischen der 2. und 3. Dosis auf 6–8 Wochen zu vergrößern.

Zur Auffrischung der Grundimmunität empfiehlt es sich bei Kindern, die als junge Säuglinge geimpft wurden, zu Beginn des 3. Lebensjahres 1 Impfdosis zu geben. In jedem Fall sollten regelrecht immunisierte Kinder im Kleinkindesalter bei drohender oder eben stattgehabter Infektion eine Auffrischdosis erhalten. Vor dem Besuch eines Kindergartens kann die Auffrischung besonders für wenig widerstandsfähige

halb für die Keimabtötung und Impfstoffstabilisierung als das Mittel der Wahl bezeichnet (72). Bei Temperaturen von $+4$ bis $+10^{\circ}\text{C}$ bleibt eine gute Vakzine bis zu 8 Jahren wirksam; bei Zimmertemperatur hält sie sich 21 Monate und bei 37°C immerhin noch 11 Monate lang. Der Impfstoff soll im Kühlschrank nicht gefrieren.

Der Wert eines Impfstoffs wurde früher nur nach der Zahl der Keime pro ml bemessen. Wegen der stark wechselnden immunogenen Eigenschaften von *H. pertussis* schwankte die für eine wirksame Immunisierung eines Kindes erforderliche Keimzahl zwischen 22 und 140 Milliarden in Fluidimpfstoffen und zwischen 20 und 60 Milliarden in Adsorbatimpfstoffen. Diese Schwankungen wurden nach Verwendung geprüfter Stämme geringer, aber immer noch kann das Immunisierungsvermögen bei gleicher Keimzahl um das Vierfache differieren (69). Die Keimzahl gibt daher über den immunogenen Wert einer Vakzine keine zuverlässige Auskunft. Zudem ist die mikroskopische Zählung der sehr kleinen Bakterien mühsam und mit einem ziemlich großen Fehler behaftet. Man führte deshalb den Pyrexglasstandard ein, bei dem nephelometrisch eine Aufschwemmung von Pyrexglasstäbchen als Standard mit der Dichte einer Bakterien suspension verglichen wird; dabei entsprechen 10 Trübungsgrade etwa 10 Milliarden Keimen/ml. Auch diese Methode ist nur als grobe Schätzung zu werten; ihre Ergebnisse können von denen der Direktzählung stark abweichen (73). Die Keuchhustenvakzine des Institut Pasteur enthält z. B. nach dem Pyrexglasstandard 80 Milliarden Keime/ml, nach der Direktzählung jedoch nur 6 Milliarden (74). Vielleicht läßt sich durch die Bestimmung des N-Gehaltes nach der Mikromethode von Kjeldahl ein zuverlässigerer Anhalt für die Keimzahl ermitteln.

Die Ungenauigkeit der Keimzahlbestimmung und die variablen Eigenschaften von *H. pertussis* machen die Standardisierung einer Keuchhustenvakzine nach dem Keimgehalt unmöglich. Unverkennbare Vorteile brächte die Einführung des Mäuseschutztestes, bei dem der Impfstoff hinsichtlich seiner spezifischen Wirksamkeit geprüft wird. Auch dieser Methode haftet zwar die Unschärfe vieler biologischer Prüfungen an, sie gestattet aber stark wirksame Impfstoffe von vergleichsweise schwächeren zu unterscheiden.

Die genaue Anweisung zur Durchführung des *intra-cerebralen Mäuseschutztestes* findet man in den Minimum Requirements für Pertussisvakzine (75), die von den National Institutes of Health Bethesda 14 Maryland USA herausgegeben werden und von dort zu erhalten sind. Zur Prüfung einer Vakzine werden mindestens 88 Mäuse benötigt. Wegen der Variabilität der Versuchsergebnisse verlangt Pittman (12) 3 Versuche pro Impfstoff. 14–17 Tage nach einer mageren intraperitonealen Immunisierung werden die Mäuse intrazerebral mit einem *H. pertussis* Stamm infiziert, dessen LD₅₀ nicht mehr als 500 Keime betragen soll. Ein Impfstoff entspricht den Anforderungen, wenn er in der vollen Immunisierungsdosis für Menschen 12 Mäuseschutzeinheiten enthält. Dabei soll eine Fluidvakzine nicht mehr als 96 Trübungsgrade (Pyrexglasstandard) und eine Adsorbatvakzine nicht mehr als 48 Trübungsgrade aufweisen.

Die Diskussion über das Für und Wider des intrazerebralen Mäuseschutztestes ist keineswegs abgeschlossen. Manche halten die Methode für unbrauchbar (75), andere bevorzugen die intranasale Infektion. Bei den großangelegten Untersuchungen in England im Auftrage des Medical Research Council (MRC) wurde jedoch die Brauchbarkeit des intrazerebralen Mäuseschutztestes erneut bestätigt: nach intranasaler Infektion vorher immunisierter Mäuse konnte kein Unterschied im Immunisierungsvermögen verschiedener Vakzinen festgestellt werden; dies gelang nur bei intrazerebraler Infektion (28). Es bleibt abzuwarten, ob nicht andere Methoden als Immunitätstest noch geeigneter sind, z. B. die Bestimmung der Geschwindigkeit mit der

9 Italien	B	F	—	?	?	?	20	1 0 1 0 1 0 oder 1 0 1 0 1 0 1 0	4 Wochen	1 m s c	2—3 Mon	—
10 Italien	B	F	—	?	?	?	1 2 4 6	über 1 J 4mal 10 unter 1 J 4mal 0 5	2—3 Tage 1 Woche u kurzer	s c	zur Therapie	zur Therapie
11 Schweiz	B	F	—	Merthio- lat	?	NIH	40	0 5 1 0 1 0	3—4 Wochen	1 m s c	nicht begrenzt	stoff 40 10 ⁹ H pert. keime + 1 10 ⁸ Misch infektionserreger
12 USA	EL	F	—	Merthio- lat	12	NIH	60	0 5 0 5 0 5	3—4 Wochen	s c	0—12 Mon	Vermerk handlung
13 USA	EL	—	Alaun präz p r at	Merthio- lat	12	NIH	60	0 5 0 5 0 5	4—6 Wochen	1 m	1 Mon	Vermerk handlung
14 USA	C	F	—	?	12	NIH	60	0 5 0 5 0 5	3—4 Wochen	1 m	5—6 Mon	Bei Infektionsgefahr 3 0 5 in 10 Tagen Ab- stand
15 USA	C	—	Al(OH) ₃	?	12	NIH	60	0 5 0 5 0 5	4—6 Wochen	1 m	3 Mon u früher	—
16 USA	W	F	—	?	12	NIH	40	1 0 1 0 1 0	4 Wochen	1 m s c	2 Mon	—

NIH = National Institutes of Health Pyrevglstandard

Tabelle II
Einige Keuchhustenschutzstoffe aus verschiedenen Ländern

Nummer	Land	Firma	Typ Adsorbat	Konservierungs- mittel	Stoff in der Voll-dosis	Standard	Keimzahl in 10 ⁶ /ml	Dosis	Injektion		therapeutische Anwendung
									Zeitintervall	in m s c	
1	Deutschland	A	—	?	?	?	5	0.5 1.0 1.5	1—3 Tage	in m s c	im Stadium catarrhale und convulsivum
2	Deutschland	A	Al(OH) ₃	?	?	?	30	0.2 0.3 0.5	4 Wochen	in m s c	im Frühstadium 0.2 und 0.3 im Abstand von 6 Tagen
3	Deutschland	B	Al(OH) ₃	?	?	NIH	30	0.5 1.0 1.0	4 Wochen	in m s c	im Frühstadium Intervalle auf 4—7 Tage verkürzen
4	Deutschland	H	—	?	?	?	468	1.0 1.0 1.0	1—2 Tage	s c	Therapie wie Prophylaxe
5	Deutschland	S	—	?	?	?	10 ¹⁰ 20	1.0 1.0 1.0	2 Tage	in m s c	Therapie wie Prophylaxe
6	England	G	—	Thiomersalat	?	NIH	20	1.0 1.0 1.0	4 Wochen	in m s c	„Einige Ärzte halten die Vakzine zur Therapie geeignet.“ 0.25—0.5 ml im Abstand von 4 Tagen
7	Frankreich	P	—	Formol	?	NIH	30	1.0 1.0 1.0	20 Tage	s c	—
8	Frankreich	P	Al(OH) ₃	?	?	NIH	25	1.0 1.0 1.0	4 Wochen	s c	—

bei weitem größte Kontingenz der Impfungen stellten Nachimpfungen mit Fluidvaxinen waren die Störungen offenbar häufiger als nach Adsorbatimpfstoffen sie entwickelten sich nach sehr verschiedenen Impfstoffmengen nach der 1. 2. oder 3. Impfstoffgabe sofort nach der Injektion oder 2—3 Tage später Soweit die Anamnesen verwertbar waren schienen eine familiäre Belastung mit neurologischen oder allergischen Krankheiten häufiger vorzuliegen 15 der betroffenen Kinder wurden wieder gesund 9 gebessert 20 hatten schwere irreparable Hirnschaden 12 starben 23 waren nicht zu beurteilen Die meisten der sehr betruhlugenden Vorkommnisse wurden aus den USA berichtet nur 11 Beobachtungen stammen aus Europa Auffälligerweise fehlt aus Deutschland jede einschlägige Mitteilung obwohl bei uns die sogenannte therapeutische Vakzination seit Jahrzehnten üblich ist und dabei am ehesten mit schweren Reaktionen zu rechnen wäre Sauer (51) sah in 20 Jahren bei über 15000 Geimpften keine Encephalopathie p. v. desgleichen blieben 300000 (92) und 3801 Impfungen (93) ohne neurologische Folgen Im 2. field trial des MRC (28) hatten von 41361 Vakzinieren 12 in den ersten 72 Stunden p. v. ein oder mehrmals Krämpfe ohne Dauerschaden Die Gefahr einer akuten Hirnschädigung nach Keuchhustenschutzimpfung ist daher im allgemeinen gering in Europa sogar verschwindend klein

Ergebnisse

Das höchste Ziel einer Schutzimpfung ist es eine Infektionskrankheit so unter Kontrolle zu bekommen daß sie ihren epidemischen oder endemischen Charakter verliert und schließlich ganz verschwindet Bei vielen Infektionskrankheiten haben in den letzten Jahren die Morbiditäts und Letalitätsziffern abgenommen auch bei solchen gegen die es keine Schutzimpfung oder unmittelbar wirksame Arzneimittel gibt wie z. B. bei Masern Dies ist in erster Linie auf die erfolgreiche Behandlung der Komplikationen durch Antibiotika und Sulfonamide zurückzuführen Der Rückgang der Erkrankungen und Sterbeziffern an Keuchhusten kann nur in solchen Ländern mit der Schutzimpfung in Zusammenhang gebracht werden in denen diese Maßnahme in großem Stil durchgeführt wird Es ist deshalb bemerkenswert daß in den USA seit 1940 die Morbiditätsziffern für Keuchhusten erheblich abnahmen (12) wobei allerdings der Einwand gemacht wird die Senkung der Zahlen sei schon vor der Anwendung der Schutzimpfung zur Massenprophylaxe eingetreten (94) dennoch ist in einzelnen Staaten der USA der Zusammenhang offensichtlich In Deutschland nahm die Morbidität vergleichsweise nicht ab (95)

Morbidität an Keuchhusten (auf 100000 Einwohner) USA (12)

1933—36	1938—40	1943—54	1948—50	1953—55
143	151.6	109.1	59.3	33.5

Morbidität an Keuchhusten (auf 100000 Einwohner) Deutschland (9)

1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954
88.7	142.0	115.9	120.1	103.2	90.5	123.6	53.0

Die Keuchhustenletalität ist wegen der besseren Behandlungsmöglichkeiten in allen Ländern zurückgegangen Der Erfolg der Keuchhustenschutzimpfung spiegelt sich

Kinder ratsam sein. Im allgemeinen ist nach dem vollendeten 3. Lebensjahr die Keuchhustenschutzimpfung nicht mehr indiziert wegen der dann nur noch unbedeutenden Gefährdung durch Pertussis, wegen der größeren Neigung älterer Kinder zu Begleitreaktionen wird sie dann besser unterlassen.

10. 11. und Allgemeine Diskussion

Die meisten heute üblichen Keuchhustenimpfstoffe machen eine stärkere Impfreaktion als D₁ oder Tetanustoxoid. Relativ große Volumina Adsorbatzusätze, Injektionen in die oberflächlichen Hautschichten und höheres Alter der Impflinge fördern die Begleitreaktionen. In 20—50% tritt nicht selten schon in der ersten halben Stunde post vaccinationem (p. v.) Fieber auf, das nur gelegentlich 36,5°C übersteigt und das meist nach 24 Stunden wieder verschwindet (78—79). Zur Behandlung genügen eine oder mehrere Dosen von 0,1—0,2 Aspirin. Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle kommen nach Adsorbatimpfstoffen 5—10mal häufiger vor als nach Fluidimpfstoffen (80) und können 20—100% der Impflinge betreffen. Unbehagen, Appetitlosigkeit und Gereiztheit sind häufig, Benommenheit und Schlafsucht selten. Bei jungen Kindern sahen wir oft andere gelegentlich Dyspepsie. Diese Störungen sind in der Masse unerheblich und pflegen nach 24 bis 48 Stunden überwunden zu sein. Heftige Entzündung, urtikarielle Exantheme und Konvulsionen sind selten. Oft bildet sich an der Injektionsstelle von Adsorbatimpfstoffen ein zunächst schmerzhaftes, dann derbes Knötchen, das nach 1 bis 2 Monaten oder noch später wieder verschwindet. In 0 bis 8,5% kommt es durch regionale Fettnekrose zu steriler Einschlüsselung, jedoch nie nach Fluid und nur ausnahmsweise nach Al(OH)₃ haltigen Impfstoffen (81—82, 83—84, 85). Diese Aluminiumsysteme ähneln in ihrem histologischen Aufbau stark einer tuberkulösen Entzündung (86). Zur Behandlung genügen meist Punktionen, eine Inzision ist gewöhnlich nicht erforderlich.

Eine merkwürdige und für das Verständnis der Pathogenese des Keuchhustens wichtige, wenn auch seltene Begleitreaktion ist das Auftreten eines keuchhustenähnlichen Hustens, der einige Stunden p. v. beginnt und nach 1 bis 7 Tagen wieder aufhört (84, 87—88, 89—90). Dies deutet auf eine unmittelbare Wirkung von *H. pertussis* auf das nervöse Zentralorgan hin, wodurch auch ohne Lungenveränderungen und ohne Sputum ein als Keuchhusten erkennbarer Hustenzustand kommt.

Komplikationen

Einige der vorerwähnten Begleitreaktionen wie Krämpfe und anaphylaktischer Schock können als Komplikationen gewertet werden, ebenfalls die bei 4 Kindern p. v. beobachtete und in der Literatur mitgeteilte thrombopenische Purpura. Im ganzen ist die Quote schwerer Zwischenfälle bei den vielen Millionen Impfungen pro Jahr mit Fluid- oder Adsorbatimpfstoffen außerordentlich gering. Die gefährlichste Komplikation der Keuchhustenschutzimpfung ist die akute Hirnschädigung. Konig (91) stellte 62 Fälle aus der Weltliteratur zusammen und fügte 2 eigene Beobachtungen hinzu. Die zerebralen Komplikationen traten fast nur bei Säuglingen auf, die aber auch das

langt anhalten wird wenn alle Kinder durch aktive Immunisierung geschützt sind und dann kaum Gelegenheit haben mit II pertussis in Kontakt zu kommen ist vorerst nicht zu beantworten

In den beiden Einsatzversuchen des MRC wurden wegen der bekannten schlechteren Immunisierbarkeit junger Säuglinge mit Absicht nur Kinder im Alter von mindestens II Monaten geimpft Da aber 70% aller Toten an Keuchhusten das I Lebensjahr betreffen steht und fällt der Erfolg der Keuchhustenschutzimpfung mit den Ergebnissen die sich bei jüngsten Kindern erzielen lassen Lange Zeit war man der Meinung ganz junge Säuglinge seien überhaupt unfähig eine Immunität zu entwickeln Dieser Schluß wurde aus Antikörpertiterbestimmungen gezogen bei denen tatsächlich oft nur wenige oder gar keine Antikörper nachweisbar waren Die klinische Erfahrung hatte allerdings davor warnen sollen nachweisbare Antikörperbildung mit Immunität gleichzusetzen denn auch jüngste Säuglinge können die verschiedensten Infektionskrankheiten darunter auch Keuchhusten überstehen ohne deshalb eine weniger tragfähige Immunität zu erwerben als ältere Kinder

Die Infektionsabwehr und Überwindung ist an die Leistung verschiedener Zellarten und Gewebe gebunden z B der Plasmazellen und des Retothels Ein Ausdruck ihrer Aktivität ist die Bildung von Antikörpern deren verschiedene Arten für die Immunität recht unterschiedliche Bedeutung haben und die in wechselnder Menge und Dauer im Blut nachweisbar sein können Mit geeigneter Methodik konnten wir regelmäßig auch bei ganz jungen keuchhustenkranken Säuglingen Agglutinine nachweisen (66) während komplementbindende Antikörper später und weniger eher gebildet wurden (102) Andere und für die Immunität wesentlichere Antikörper müssen nicht in vitro nachweisbar sein Manchmal ist der Tierversuch geeigneter durch den z B schützende Antikörper erfassbar werden Im Mausechutzversuch hatten alle Seren von 3 bis 6 Monate alten keuchhustenvakzinierten Säuglingen eine deutliche Schutzwirkung obwohl Agglutinine nur unregelmäßig gebildet worden waren (103) Die Schutzwirkung entspricht deshalb nicht immer dem Agglutinititer eines Serums Dennodi haben auch die Agglutinine Präzipitine komplementbindenden u a Antikörper eine Bedeutung ihnen fallen Teilfunktionen zu die allein noch keine Immunität ausmachen Ihre im Verlauf einer Infektion oder einer künstlichen Immunisierung zu und abnehmende Menge gibt einen Hinweis darauf daß der Organismus auf den Antigenkontakt reagiert hat und in welcher Reaktionsphase er sich befindet Mit gewisser Einschränkung läßt eine kräftige in vitro nachweisbare Antikörperbildung den Schluß zu daß auch die anderen Immunisierungsvorgänge angelaufen sind

Diese Bemerkungen schienen notwendig zu sein weil bei der Besprechung der Immunisierungsergebnisse bei sehr jungen Kindern die Intensität der Antikörperbildung oft zur Erfolgsbeurteilung herangezogen wird Mit einer Fluidvakzine hatte Sauer (16) bei sehr jungen Kindern schlechtere Ergebnisse als bei über 7 Monate alten Mit einer Adsorbatvakzine ließen sich dagegen auch unter 3 Monate alte Säuglinge befriedigend immunisieren (25) Der außerordentlich fordernde Effekt eines mineralischen Adjuvans ließ sich sogar bei der Immunisierung von Neugeborenen bestätigen (104) Peterson u Christie (82) immunisierten 573 Säuglinge 283 davon jünger als 3 Monate mit einem D₁ Tet Pert Adsorbatimpfstoff mit 40 Milliarden Keimen/ml mit 3 Dosen in 6 Wochen Abstand und mit einer Gesamtkeimzahl von 80 Milliarden bei 86% ließ sich eine Agglutininbildung nachweisen die bei 77% III Monate p v Titer von 1:400 und höher erreichte 14% der Impflinge bildeten keine Antikörper weder bei der Grundimmunisierung noch bei der 13 Monate später gegebenen Auffrischdosis Dieser Anteil ist hoch weil bei spontanem Keuch-

vorerst noch nicht in den Landerstatistiken wieder er muß aus den Ergebnissen bei einzelnen sorgfältig beobachteten Gruppen von Impfungen abgelesen werden

Die zahlreichen Berichte aus der Anfangszeit der Keuchhustenschutzimpfung sind heute weniger wichtig, weil zu viele Mängel der Antigenkonzentration und -qualität die Wirksamkeit der Vakzinen beeinträchtigten. *Madsens* Erfolge wiesen auf die Möglichkeit einer wirksamen Prophylaxe hin (10, 11). Bewiesen wurde die Schutzwirkung der Keuchhustenvakzine durch den Versuch der *Macdonalds* (96). 2 ihrer 4 Söhne wurden mit *Sauer* Vakzine immunisiert. 5 Monate später brachte man alle 4 Kinder zur Vermeidung einer Spontaninfektion aufs Land, sie blieben dort 18 Tage ohne Symptome. Dann wurden sie mit etwa 140 Keimen in Nase und Kehlkopf infiziert. Die beiden Nichtvakzierten fingen 7 Tage später an zu husten, Hustenplatte ++++, Leukozytose. Die beiden Vakzierten blieben ohne Symptome, Hustenplatte \emptyset , Blutbild normal. Bald danach wurde die aktive Immunisierung gegen Keuchhusten in großem Umfang erprobt. *Sauer* (97) impfte 1122 Kinder, 123 von ihnen hatten Infektionsmöglichkeiten, aber nur 6 erkrankten. In einem Versuch von *Kendrick u. Eldering* (95) der über 9000 Kinder umfaßte, erkrankten 90% der exponierten Nichtgeimpften und 35% der exponierten Geimpften. Aus 40 Arbeiten der Jahre 1933 bis 1950 (zit. bei [99]) läßt sich eine durchschnittlich 3% stärkere Morbidität der Nichtgeimpften errechnen. In dieser Zahl sind ausgezeichnete und schlechte Erfolge zusammengefaßt. Recht überzeugend ist das Ergebnis von *Foley* (100) der in Kanada 1943—1945 38188 Vakzinierte mit 145494 Nichtvakzinierten vergleichen konnte. Die Morbidität war nach Impfung 28mal geringer, bei den Nichtgeimpften starben pro Jahr 23 an Keuchhusten, bei den Geimpften niemand.

Von besonderem Wert sind die sehr sorgfältig — in doppeltem Blindversuch — durchgeführten Einsatzversuche (field trials) über die in England 1951 und 1956 berichtet wurde und deren Anlage und Durchführung *Cockburn* (101) eingehend beschrieb. 1951 wurden 3801 Kinder im Alter von 6 bis 18 Monaten geimpft, 149 erkrankten an Keuchhusten. Von 3757 gleichaltrigen Vergleichskindern erkrankten 687. Der Keuchhusten verlief bei Geimpften auffällig leicht und kurz (93). In der 2. Versuchsserie (2b) impfte man zunächst 9794 Kinder in 7 Prüfbezirken mit 3 Injektionen in 4wöchigem Abstand mit einer Gesamtdosis von meist 70 Milliarden Keimen. 1325 Kinder erkrankten in den der Impfung folgenden 22 Monaten an Keuchhusten. Die schlechte Wirksamkeit der verwendeten Impfstoffe, von denen 9 aus nur einem Stamm hergestellt worden waren, drückt sich vor allem in der hohen Infektionsrate von 69% bei intrafamiliärer Exposition aus, die bei den Nichtgeimpften 87% betrug. In einem 2. Einsatzversuch erhielten 31557 Kinder Keuchhustenvakzine i m oder s c mit einer Gesamtdosis von 60 Milliarden Keimen. Diese Impfstoffe waren aus einer Mischung von 4 bis 7 frisch isolierten und geprüften Stämmen hergestellt worden. Bei intrafamiliärer Infektion erkrankten 82% Nichtgeimpfte und 14% Geimpfte. Dieses Ergebnis ist der wichtigste Beweis für die unzweifelhafte Wirksamkeit der verwendeten Impfstoffe. Für die Impfstoffherstellung im großen war die Feststellung wichtig, daß auch Chargen von Kulturen auf flüssigen Substraten vollwirksame Impfstoffe lieferten. Gemessen an der Hausinfektionsrate blieb der Impfschutz 29 Monate lang erhalten. Diese Beobachtung stammt aus einem Lande, in dem Keuchhusten häufig vorkommt. Daher wird wahrscheinlich die Impfmunität durch gelegentliche inapparente Kontaktinfektionen verstärkt. Ob aber auch dann die Impfmunität so

durch das Impfantigen die homologen Antikörper gebunden und dadurch maskiert werden. Der Antigen-Antikörperkomplex hat weder zum Antigen noch zum Antikörper eine Aktivität. Nachweisbar sind deshalb *in vitro* immer nur freie Antikörper. Man darf nicht aus dem initialen Titerabfall auf ein schlechteres Immunisierungsvermögen schließen. Ähnliche Verhältnisse findet man übrigens auch nach wirksamer antitoxischer Behandlung, weil hierbei der bakterio-statische Effekt die Phagozytose fordert, wodurch plötzlich große Mengen Erregerantigen anfallen, die die zirkulierenden Antikörper maskieren (106, 107).

Nach dem initialen Titerabfall entwickelten 82% immunisierter Neugeborener nach der 3. Impfstoffdosis Agglutinititer von 1/320 und höher (90). Bei der Immunisierung sehr junger Kinder ist die Notwendigkeit von 3 Injektionen in angemessenem Abstand bei den vorerst verfügbaren Impfstoffen zu betonen. Nach Gaben eines Alaruprazipitatimpfstoffs mit 20 Milliarden Keimen/ml und 0,5 ml/dosis hatten 3—6 Monate nach 2 Injektionen 11 von 16 Säuglingen keine Agglutinine; dagegen waren zu dieser Zeit bei allen 25 Säuglingen mit 3 Impfstoffdosen Agglutinine nachweisbar (83). Auch wir sahen nach der 3. Impfstoffgabe den bei weitem markantesten Titeranstieg; dabei reagierten die Kinder um so stärker, je älter und je besser ernährt sie waren (67) (s. Abb. 1).

Bei der Suche nach einem Immunitätstest enttäuschten Hautreaktionen nach Injektion von *H. pertussis*-Aufschwemmungen oder von Endotoxin (33). Wesentlich aufschlußreichere Befunde erhielt man bei Verwendung von Agglutinogenen, das keine primärtoxischen Eigenschaften hat. Nach Injektion von 0,1 ml intrakutan entsteht von der 4. Krankheitswoche an zunehmend eine Rötung und Induration 24 Std. p. inject. Im Durchschnitt fiel die Hautreaktion in der 7—9. Krankheitswoche am stärksten aus; danach nahm sie ziemlich rasch wieder ab. Bei Vakzinierten erreichte sie 3 Monate nach Abschluß der Schutzimpfung ihr Maximum, das 3 bis 4mal stärker war als bei der Keuchhustenkrankheit (s. Abb. 1). Wir fanden enge Beziehungen zwischen dem Agglutinationstiter und dem Agglutinogenhauttest; beide nahmen etwa zur gleichen Zeit nach einer Infektion oder Immunisierung zu und wieder ab, wobei die größte Hautreaktion 1 Woche nach dem Höchsttiter beobachtet wurde. Auch hier nahm die Reaktionsstärke mit dem Alter zu (s. Abb. 1). Barysh (108) und Zengyoji (109) halten die Agglutinogen-Hautreaktion für einen verlässlichen Indikator der Immunität. Von den meisten Autoren wird sie zurückhaltend beurteilt, denn sie ist bei Vakzinierten viel stärker als nach Überstehen dem Keuchhusten, obwohl die Immunität nach Pertussis unvergleichlich solider ist. Zudem erlischt die Hautreaktion bei vielen Immunen sehr bald (110, 111).

Das Urteil über den Nutzen einer Schutzimpfung kann nicht allein auf Antikörperbestimmungen oder den Ausfall von Hauttests gegründet werden. Entscheidend ist nur die Änderung der Morbidität und Letalität von Geimpften, die unter gleichen Bedingungen wie Nichtgeimpfte leben. Mit zunehmender Zahl wirksamer Geimpfter wird der mögliche Kontakt mit Kranken immer geringer, so daß auch die Nichtgeimpften seltener erkranken. Dieser Schutz, den die Geimpften ihren Nachbarn geben, wird in einem Kollektiv dann bemerkbar, wenn 70—80% der Gefährdeten Schutzgeimpft wurden.

Seit 1949 wird in 35 Pariser Säuglings- und Kinderkrippen die Keuchhustenschutzimpfung bei allen mindestens 3 Monate alten Kindern durchgeführt (85).

Pariser Säuglings- und Kinderkrippen

	Nicht geimpfte	an Keuchhusten erkrankt	Morbidität	Geimpfte	an Keuchhusten erkrankt	Morbidität
1949—1950	1145	144	13,5 %	155	10	6,5 %
1951—1952	1790	232	14,4 %	504	35	7,0 %
1952—1953	1114	93	8,3 %	1158	22	1,9 %

husten nur etwa 3% und bei der Aufimmunisierung von Erwachsenen für die Gewinnung von Hyperimmunserum höchstens 10% keine Agglutinine bilden. Diese Angaben aus Einzelerfahrungen gestatten keine bindenden Rückschlüsse auf das Immunisierungsvermögen bestimmter Altersklassen. Schließlich stets ist der Impfstofftyp ja sogar die einzelne Charge zu berücksichtigen. Wir sahen nach Adsorbat

Agglutinationstiter nach Schutzimpfung mit Pertussis Adsorbatimpfstoff (Behringwerke) Agglutinogen Hautreaktion nach Schutzimpfung mit Pertussis Adsorbatimpfstoff (Behringwerke)

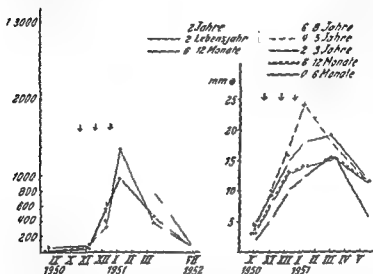


Abb. 1. Abhängigkeit der Antikörperbildung und der Agglutinogen Hautreaktion vom Alter der Impflinge. Stärke der Altersgruppen für die Untersuchung

des Agglutinationstiters		der Agglutinogen Hautreaktion	
7 bis 12 Monate	7	0 bis 6 Monate	8
2 Jahr	12	7 bis 12 Monate	26
über 2 Jahre	39	1 bis 3 Jahr	53
		4 bis 5 Jahr	24
		6 bis 8 Jahr	5

impfstoffgaben bei 58 Säuglingen und Kleinkindern stets einen Titeranstieg (67) in anderen Versuchen (89) kamen auf 279 Impfungen mit Adsorbatimpfstoff 2 und auf 57 Impfungen mit Fluidvakzine 9 ohne Titeranstieg.

Die Antikörperbildung bei unter 3 Monate alten Säuglingen war kaum geringer als die der älteren Kinder, sofern keine diaplazentar erworbenen Antikörper vor der Impfung vorhanden waren. Säuglinge mit Antikörpermuttergift reagierten zwar auch mit kräftiger Agglutininbildung, aber die Titer nahmen schon früher wieder ab. Diese raschere Abnahme war bei den Jungsten mit dem noch größten Vorrat diaplazentar erworbener Antikörper am deutlichsten; sie reagierten auch bei der Auffrischdosis am schwächsten (82). Eine große Antikörpermuttergift ist sicher für die Entwicklung einer Impfmunität bei Neugeborenen nicht vorteilhaft; deshalb kann die vorgeburtliche Immunisierung der Mutter nicht empfohlen werden.

Nach Impfstoffgaben bei Kindern, die schon Antikörper besitzen, sieht man regelmäßig in den ersten Tagen eine Abnahme der *in vitro* nachweisbaren Antikörper (67, 105), weil

Therapeutische Vakzination

In manchen Ländern spritzen viele Ärzte im Stadium catarrhale oder noch später Vakzine in der Vorstellung durch Anregung der Antikörperbildung die Heilung zu fördern. Es gab eine Zeit in der Medizin in der mangels anderer Mittel therapeutische Vakzinationen mit Eigen- oder Fremdvakzinen versucht wurden. Der Erfolg war im ganzen durchaus unbefriedigend. Die gleichen Ergebnisse ließen sich auch mit einer unspezifischen Reizkörpertherapie erzielen.

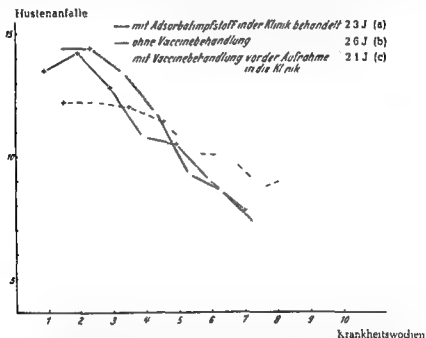


Abb. 2 Beeinflussung und Heilung des Keuchhustens bei Vakzinebehandlung

3 Gruppen zu je 31 Kindern etwa gleich alt aus einer Epidemie alle ohne Komplikationen. Durchschnittliche Krankheit dauerte vor Klinikaufnahme bei (a) ~5 Wochen (b) 19 Wochen (c) ~5 Wochen.

Bei Keuchhusten ist das Urteil über den Nutzen der Vakzinetherapie aus verschiedenen Gründen erschwert, über die besten Erfolge wurde in zahlreichen Mitteilungen, die die ohne hin schon überreichlichen Behandlungsvorschläge nur vermehren, bei ambulanter Behandlung, berichtet. Nach Lage der Dinge sind hierbei zumeist ältere Kinder mit unkomplizierter Keuchhusten erfaßt worden, also Kranke, bei denen der Keuchhusten fast immer ohne Zutun heilt. Es gibt keine Mitteilung, die den Anforderungen einer kritischen Arzneiprüfung entspräche, die über gesicherte Erfolge mit der Vakzinetherapie berichtet. Klinische Prüfungen dieser Behandlungsmethode an zumeist jungen Kindern und solchen mit Komplikationen konnten nur ihre Wirkungslosigkeit feststellen. Der früher vorgebrachte Einwand, Säuglinge seien zur Beurteilung der Vakzinetherapie ungeeignet, weil sie keine Antikörper bilden konnten, ist heute durch zahlreiche Untersuchungsbefunde entkräftet. Der junge Arzt sieht während seiner Ausbildung in den Kliniken überwiegend junge oder körperlich oder sozial

Der früher verwendete Fluidimpfstoff wurde seit 1952 durch einen Adsorbatimpfstoff ersetzt dessen wesentlich größere Schutzwirkung offenkundig ist denn von 1952—1955 erkrankten bei intensiver Exposition von 170 Nichtgeimpften 98 = 57,7% und von 216 Geimpften 7 = 3% (89). Recht instruktiv ist eine Mitteilung von Bousfield u. Holt (112) die 3,5—4 Jahre lang zwei Impfgruppen verfolgen konnten von denen die eine D₁ Pert Adsorbatimpfstoff die andere nur D₁ Toxoid erhalten hatte. Die Impflinge waren höchstens 1½ Jahre alt. Fast 12mal mehr Geimpfte als Ungeimpfte entgingen der Infektion bei intrafamilärer Exposition und der Verlauf des Keuchhustens war bei erkrankten Geimpften überwiegend leicht.

Schutzwirkung von Diphtherie Pertussis Adsorbatimpfstoff (112)

	D ₁ Pertussis Adsorbatimpfstoff	Kontrollgruppe (nur D ₁ Toxoid)
Zahl	596	242
Intrafamiliäre Infektionsmöglichkeiten	103	57
schwerer oder mittelschwerer Keuchhusten	10 = 9,5%	41 = 71,9%
leichter Keuchhusten	29 = 27,6%	13 = 2,8%
nicht angesteckt	66 = 62,8%	3 = 5,3%

Theoretisch könnte eine Dosis eines wirksamen Antigens ausreichen um Immunität zu bewirken. Beim intrazerebralen Mausestest begnügt man sich mit 1 Impfstoffdosis. Beim Menschen jedoch und vor allem beim jungen Kinde sind zur Erzielung einer tragfähigen Immunität erfahrungsgemäß 3 bei jungen Säuglingen vielleicht sogar 4 Impfdosen erforderlich die in angemessenem Abstand gegeben werden müssen. 4wöchige Intervalle haben sich für die Grundimmunisierung am besten bewährt. Das bedeutet daß eine Keuchhustenschutzimpfung 2—3 Monate in Anspruch nimmt. Aber selbst dann muß die Impfmunität noch nicht ihre volle Stärke erreicht haben. Wir beobachteten eine Heimendemie bei jungen Säuglingen als 1 Monat nach abgeschlossener Impfung die höchsten Agglutinationstiter gefunden wurden. 4 Monate später war bei erneuter Hausinfektion ein weit besserer Krankheitsschutz festzustellen obwohl die Titer schon wieder abgenommen hatten. Die künstlich induzierte Immunität braucht also verhältnismäßig lange Zeit bis sie ihre volle Stärke erreicht hat. Dies mag mit einigen Impfstoffen etwas rascher gehen als mit anderen aber mit 2 Monaten wird man immer rechnen müssen. Es gibt keine gesicherte Beobachtung daß ein Kind noch nach der Ansteckung durch eine erstmalige Vakzination vor dem Ausbruch des Keuchhustens hatte bewahrt werden konnte. Erst recht ist kein Impfschutz zu erwarten wenn schon manifest Erkrankte Vakzine erhalten. Vollig anders sind die Wirkungsmöglichkeiten einer Vakzinedosis bei vorher regelmäßig immunisierten Kindern. Hier kann eine Auffrischdosis den Impfschutz in wenigen Tagen auf volle Höhe bringen. In diesen Fällen kann die Impfung im Beginn der Inkubationszeit den Ausbruch der Krankheit in etwa 80% verhüten.

Die aktive Immunisierung kann zweifellos eine große Zahl von Keuchhustenerkrankungen verhüten oder mildern. Die Hersteller der Impfstoffe werden bestrebt sein müssen dem Arzt möglichst wirksame gut vertragliche und standardisierte Präparate in die Hand zu geben. Für die Beschaffung von Phase I Stämmen und für eine gesicherte Diagnostik vor allem im Hinblick auf Parapertussis Erkrankungen sollte von dem kulturellen Erregernachweis weit mehr als bisher Gebrauch gemacht werden.

geringe Antikörperbildung zustande kommt. Bei Keuchhustenkranken nahmen die regelmäßig titrierten Agglutinine nach frühzeitiger Vakzination etwas stärker bei Vakzination im Stadium convulsivum erheblich stärker zu als normal. Dabei wurde das Titermaximum 2—4 Wochen später als bei Nichtvakzinierten erreicht. *Trotz der stärkeren Antikörperbildung wurde die Krankheit nicht abgekurzt*, sondern eher verlängert und der Verlauf war keineswegs milder (Abb. 2 u. 3). Weiterhin werteten wir 902 Krankenblätter aus, um die Komplikationshäufigkeit bei Vakzinierten und Nichtvakzinierten zu ermitteln (122).

Auswertung von 902 Krankenblättern der Jahrgänge 1916—1951

	Vakzinierte	Nichtvakzinierte	Differenz	t
Zahl	296	606		
Stillungs-	37,5 %	32,6 %	49 ± 34	1,5
Krankheitswoche bei Aufnahme	33	29	04	
Komplikationen bei Aufnahme	45,9 %	30,6 %	153 ± 48	3,2
Komplikationen insgesamt				
a) Pneumonie	47,6 %	36,9 %	107 ± 34	3,1
b) Otitis media	5,1 %	4,7 %	04	
c) Enzephalopathie	7,4 %	4,4 %	30 ± 17	1,7
a) + b) + c)	60,1 %	46,0 %	141 ± 34	4,1
Letalität	7,8	7,2		

Vakzinierte sind Kranke, die vor Aufnahme in die Klinik und nach Ausbruch des Keuchhustens Pertussisvakzine erhalten hatten.

Es wurde festgestellt, daß die Vakzinetherapie nicht wegen einer schon bestehenden Komplikation begonnen wurde. Die Komplikationen entwickelten sich regelmäßig nach den Vakzinegaben. An der höheren Komplikationsrate der Vakzinierten insbesondere an der größeren Pneumoniehäufigkeit kann kein Zweifel sein. Die Zahlen für die Enzephalopathie sind in diesem Zusammenhang auffällig, jedoch ist an dem immer noch zu kleinen Material kein sicherer Unterschied zu ermitteln.

Nach allem ist es nicht möglich, durch rasch aufeinander folgende Vakzinegaben eine Immunität zu erzwingen. Die Zufuhr von antigenen oder sogar toxischen Substanzen nach Ausbruch des Keuchhustens bringt dem Kranken keine Hilfe, sondern sie belastet ihn zusätzlich. *Die therapeutische Vakzinierung sollte deshalb nicht mehr angewendet werden!* Wer den Wunsch der Eltern nach Behandlung mit Injektionen erfüllen will, kann andere Präparate wählen, die sicher nicht schaden, z. B. Vitamin C, Omnadin u. a. und die auch nicht teurer sind als der Impfstoff.

Indikationen und Gegenindikationen

Indikation. Die Keuchhustenschutzimpfung soll Erkrankung und Tod an Keuchhusten verhüten, dies kann nur gelingen, wenn die am meisten bedrohten Altersklassen rechtzeitig geschützt werden.

geschädigte Kinder oder solche mit Komplikationen also Patienten bei denen der Keuchhusten überdurchschnittlich lange dauert. Hieran gewinnt er sein Leitbild mit dem er dann später in der Praxis seine Klientel vergleicht. Zudem wird der wechselnde Charakter des Keuchhustens oft nicht berücksichtigt die Maßstäbe für den Nutzen der Therapie sind sehr individuell und die Macht der Gewohnheit gefordert durch geschickte Empfehlungen tut das ihrige. Es sollte aufmerksam machen daß die Hersteller der modernsten Vakzinen in ihren Fabrikprospekten die therapeutische Vakzinerung entweder nicht empfehlen oder sogar widerraten (s. Tab. 2). Sauer (113) betont die *H. pertussis* Vakzine hat keinen therapeutischen sondern nur prophylaktischen Wert. Dieses Urteil wird so gut wie ausnahmslos von allen Sachkundigen geteilt (71 114 115 116 117 118 119 120). „Die Vakzine-therapie wurde vollständig verlassen sie ist unlogisch vielleicht nicht einmal harmlos und sicher unwirksam“ (99).

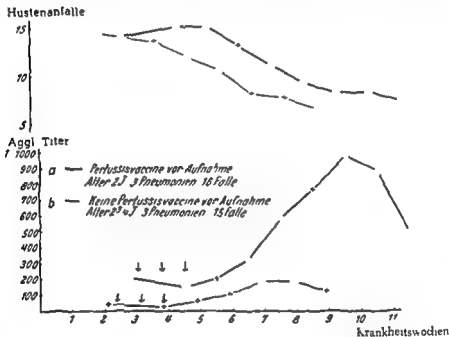


Abb. 3 Antikörperbildung und Heilung des Keuchhustens bei Vakzinebehandlung. Beide Pat. Gruppen erhielten in der Klinik Vakzine: a in der 3—4 Krankheitswoche, b in der 2—3 Krankheitswoche.

Die Diskussion über die therapeutische Vakzinerung konnte belanglos sein wenn sie nur eins von vielen ebenso wertlosen wie unschädlichen Mitteln sein würde. Nachdem sich an unserer Klinik eine Fluidvakzine als völlig unwirksam erwiesen hatte (121) prüften wir einen modernen Adsorbatimpfstoff am Kranken (67). Zunächst wurde untersucht in welcher Geschwindigkeit und Menge sich Antikörper bilden wenn 3 Impfdosen in Stägigem Abstand gegeben werden. Dieses oder noch kürzere Intervalle werden gewöhnlich bei der Vakzinebehandlung eingehalten. 4 Wochen nach der letzten Dosis hatten gesunde Kinder einen Maximaltiter von 1:130 während gleichaltrige Gesunde nach regelrechter Schutzimpfung mit denselben Impfstoffdosen bei monatlichem Abstand Titer von 1:3200 und darüber erreichten. Das Versuchsergebnis bestätigt die gesicherte Erfahrung daß bei kurzen Intervallen nur eine

erleichterten Durchtritt nichtabgebauter Proteine durch Zellmembranen im Auge zu behalten und die Einspritzen von Impfstoffen dann nicht vorzunehmen wenn durch eine Infektion die Möglichkeit zum Eindringen artfremden Eiweißes erleichtert ist Auch in der Rekonvaleszenz sollte nicht geimpft werden Man muß unterstellen daß beim Säugling auch leichte Infekte eine wochenlang anhaltende Allgemeinmörung auslösen die als wichtigste Gegenanzeige gegen eine Impfung anzusehen ist

Wegen der gelegentlich beobachteten akuten Hirnschädigung nach Keuchhustenschutzimpfung lehnt die Mehrzahl der Autoren diese Impfung bei Kindern mit Krämpfen in der Eigen oder Familienanamnese ab Im EEG konnten vereinzelt nach Pertussisvazination abnorme Potentiale bei Kindern ohne Belastung und ohne klinische Symptome aufgedeckt werden die Veränderungen waren flüchtig (125) Bei Keuchhustenkranken waren Störungen der Hirnelektrischen Aktivität häufiger 11 von 44 Pat hatten unabhängig von der Schwere der Erkrankung Veränderungen im EEG die durch Coffein gut durch Brom nicht beseitigt wurden (126) Auch der selten beobachtete kurzdauernde keuchhustenähnliche Husten bei Vakzinierten deutet darauf hin daß einzelne Bestandteile von *H. pertussis* die Erregbarkeit und die Struktur des ZNS beeinflussen Dies ist aber erst recht bei der Keuchhustenkrankheit der Fall diese führt wegen eben dieser Hirnschädigung nicht selten zum Tod Vorübergehende oder dauernde Beeinträchtigung der Hirnleistungen die sich in Krämpfen Lahmungen Intelligenz und Verhaltensstörungen äußern können sind leider keine Ausnahmen Gewöhnlich hält man junge Kinder und Patienten mit schwerem Keuchhusten in dieser Hinsicht für besonders gefährdet (128) Ansell (129) kommt auf Grund ihrer minutiösen Studie zu der Ansicht daß weder Alter noch Schwere ausschlaggebend sind sondern daß jeder Keuchhusten schwere Hirnschaden hinterlassen kann Unbestritten schädigt der Keuchhusten das Nervensystem viel stärker als es selbst die Fluidimpfstoffe je täten Kinder mit Hirnschaden sind durch Keuchhusten erst recht gefährdet und es ist nur folgerichtig wie Melin (129) das bei weitem geringere Risiko durch die Schutzimpfung einzugehen als diese Kinder schutzlos dem Keuchhusten preiszugeben Bei der praktischen Erprobung dieses Grundsatzes blieben die befürchteten Impfkomplicationen aus Insgesamt sind Krämpfe p v seit Einführung der Adsorbatimpfstoffe erheblich seltener geworden (130)

Als weitere gewichtige Gegenanzeige wird von fast allen Autoren eine allergische Reaktionsbereitschaft angegeben Es ist keineswegs sicher daß die nach Keuchhustenschutzimpfung auftretenden örtlichen und allgemeinen Reaktionen allergischer Natur sind In einer Umfrage an der sich 56 Fachleute beteiligten über die Häufigkeit von Krämpfen nach Pertussisvazination in den Jahren 1949—1953 wurde keines von 15 Kindern mit Krämpfen als allergisch bezeichnet Deshalb wird Allergie als Kontraindikation der Keuchhustenschutzimpfung abgelehnt (130) Aus Gründen der Vorsicht empfiehlt es sich die Reaktion auf die erste Vakzinedosis zu beobachten bei starker Reaktion oder bei schon vorher manifesten allergischen Symptomen verkleinert man zweckmäßig die einzelne Impfdosis und erreicht die volle Impfdosis durch entsprechend zahlreichere Injektionen Das zu erwartende Fieber kann durch vorbeugende Gaben von Aspirin gedämpft werden

Albuminurie nichtkompensierte Herzfehler oder Diabetes Osteosclerosis Reconvaleszenz und akute Krankheiten verbieten die Schutzimpfung Die Tuberkulose ist nur in frischen fieberhaften oder progredienten Stadien eine Gegenanzeige für afebrile

Gemeldete Erkrankungen und Todesfälle an Keuchhusten Bundesrepublik Deutschland (93)

	1917	1918	1919	1920	1921	1922	1923	1924
Erkrankte	40 155	65 839	51 607	57 212	49 653	43 860	60 540	41 113
Todesfälle	1066	1416	1294	841	723	548	593	390
Letalität	2 64	2 15	2 37	1 47	1 47	1 25	0 98	0 93
Von der Gesamtzahl der Todesfälle entfielen auf das 1. Lebensjahr in %		76 7	77 6	70 7	75 0	72 8	67 7	73 3
auf das II—5. Lebensjahr		22 4	21 5	22 5	23 6	25 7	30 2	20 4
auf über 5 Jahre alte Patienten		0 3	0 9	1 8	1 4	1 5	2 1	1 3

Der Anteil des 1. Lebensjahres an der Gesamletalität betrug in Deutschland 68 bis 78% in USA 70% (37) in Belgien und Frankreich 80% (123) und in unserem klinischen Material 65% (67). Der wechselnde Charakter der Epidemien bedingt zu verschiedenen Zeiten und an verschiedenen Orten eine stark differierende Letalität, die zwischen 0,4 und 5,4% schwankt. Die besondere Gefährdung der jüngsten Kinder ist immer erkennbar.

Sterblichkeit an Keuchhusten Infektionsklinik Düsseldorf

1930—1920	3343 Fälle	(67)	1907—1925	1064 Fälle	(124)
Letalität im 1. Halbjahr	20 %		Letalität im 1. Jahr	33 %	
2	14 %		2 u. 3. Jahr	10 4 %	
3	9 %		4—11. Jahr	8 %	
3—14. Jahr	2 7 %				

Die hohe Sterblichkeit an Keuchhusten im Säuglingsalter begründet die Forderung, die Keuchhustenschutzimpfung so früh wie möglich durchzuführen. An der Möglichkeit selbst jüngste Säuglinge aktiv zu immunisieren kann heute nicht mehr gezweifelt werden. Mit 3 oder besser noch mit 4 Injektionen von Adsorbatimpfstoff läßt sich eine wirksame Immunisierung selbst dann provozieren, wenn nach Abschluß der Neugeborenenzeit die erste Impfstoffdosis gegeben wird. Gewiß sind nicht alle Kinder gleich stark gefährdet. Besonders vordringlich ist die Schutzimpfung bei erhöhter Exposition in Heimen, Waisenhäusern, kinderreichen Familien, dichtbesiedelten Wohnvierteln u. a.

Gegenindikationen. Der Grundsatz *kein krankes Kind darf geimpft werden* gilt auch für die Keuchhustenschutzimpfung. Die häufigste Krankheit der frühen Kindheit ist der banale Infekt, den eine große Zahl nur z. T. definierbarer Infektionen (Adenoviren) verursacht. Schon die Bezeichnung „banal“ ist unzutreffend, denn wenn auch die erkennbaren Störungen oft nicht über einen Husten und Schnupfen hinausgehen, so ist doch die Rückwirkung auf den Organismus keineswegs belanglos. Wir fanden eine erhebliche und langdauernde Schädigung der Hamatopoese. Zudem ändert jeder Infekt die Permeabilitätsverhältnisse, wobei einer vermehrten Sekretion eine erleichterte Resorption zugeordnet ist. Vermehrte Absonderung von Nasen-Rachen- und Darmsekret und von Liquor cerebrospinalis führt zu den bekannten klinischen Symptomen. Es erscheint uns wichtig, den in früher Lebenszeit allgem.

zur Prophylaxe bei jungen Säuglingen besser als nichts Beispiele für Präparate aus Normab serum Gamma-Globulin Behringwerke Gamma-Globulin, And

Eine kurzdauernde passive Prophylaxe läßt sich mit keinem Mittel besser erreichen als mit spezifischem Hyperimmunserum oder den daraus gewonnenen Immunglobulinen Darüber hinaus mildert die passive Immunisierung bei nicht zu später Anwendung auch den Verlauf eines nicht mehr verhütbaren Keuchhustens Die Immunglobuline haben selbst wenn sie aus tierischem Serum stammen eine nur geringe anaphylaktische Wirkung (135) Wohl kommt es nach der Injektion gewöhnlich zu kurzdauerndem Fieber ernstere Störungen fehlen Das kleine Injektionsvolumen die gute Verträglichkeit und die Möglichkeit durch Gefrier-trocknung recht beständige Präparate zu erhalten machen die Anwendung der Immunglobuline an Stelle der Vollseren vorteilhaft Hinderlich ist z Z noch der hohe Preis Der passiv verliehene Schutz ist nur kurzdauernd Wenn wegen erneuter Exposition der Schutz verlängert werden soll empfiehlt es sich 8—10 Tage nach der letzten Immunserum oder -globulingabe die Behandlung zu wiederholen

Zusammenfassung

Von der Entdeckung des Keuchhustenerregers durch Bordet u Gengou im Jahre 1910 bis zur Herstellung eines wirksamen Impfstoffs durch Vaiden (1924—1929) und vor allem durch L W Sauer (1928—1933) waren viele Hindernisse zu überwinden die Gewinnung frischer Stämme ihre Züchtung die Erhaltung der antigenen Eigenschaften und die Wertbemessung der Impfstoffe stellten Aufgaben die wegen der hohen Kulturansprüche und der veränderlichen Eigenschaften von *H pertussis* nur schrittweise gelöst werden konnten

Die wichtigste bakteriologische Differentialdiagnose ist die zwischen *H pertussis* und *H parapertussis* Keuchhusten trotz Impfung oder sehr milder Verlauf kann *Parapertussis* sein.

Zur Herstellung eines wirksamen Impfstoffs braucht man frisch isolierte Stämme der Phase I nach Leslie u Gardner sie bleiben auf Bordet Nährboden oder in den neuerdings mit Vorteil verwendeten flüssigen Kulturen auf Cohen Wheeler Substrat sehr lange vollantigen In lyophilisiertem Zustand sind sie jahrelang unverändert haltbar

Der wichtigste Bestandteil von *H pertussis* für die Erzeugung einer Immunität ist das endotoxinhaltige komplexe somatische Antigen Das Agglutinogen und das Hamagglutinin sind allein nicht immunogen Versuche mit verschiedenen Aufarbeitungen und Bestandteilen von *H pertussis* sind in vollem Fluß man sucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Keuchhustenvakzinen weiter zu verbessern.

Der Schutzwert verschiedener Impfstoffe kann im Tierversuch vor allem im intrazerebralen Mausestest mit einiger Sicherheit gemessen werden Unterstützende Hinweise geben Hautproben und serologische Untersuchungen von denen der Agglutinationsversuch wegen seiner Einfachheit am wichtigsten ist

Fluidvakzinen sind Keimaufschwemmungen in NaCl Lösung Durch den Zusatz mineralischer Adjuvantien z B von $Al(OH)_3$ wird die Wirksamkeit um mehr als die

Für Rekonvaleszenten ist dagegen die Keuchhustenschutzimpfung ohne Nachteil oder sogar empfehlenswert (31 132)

Bis vor kurzem war man der Meinung die Vakzination würde keine *Poliomyelitis* provozieren aber eine lokalisierende Wirkung von Fluid und besonders von Adsorbatimpfstoffen wurde häufiger beobachtet die poliomyelitische Lähmung betraf die Körpergegend in die injiziert worden war kürzlich wurden die Ergebnisse großer Untersuchungsreihen aus England mitgeteilt (139) nach denen ein verstärkter Befall mit Polio bei Schutzgeimpften nicht mehr bezweifelt werden kann die Poliomorbidität betrug bei Geimpften 40 auf 10000 bei Nichtgeimpften 13 auf 10000 Am meisten forderte der Difert Adsorbatimpfstoff danach Di Adsorbat und am geringsten Di Fluid Impfstoff Dieser Effekt war nur in den ersten 4 Wochen nach der Schutzimpfung und so gut wie nie bei Säuglingen im 1 Halbjahr festzustellen In Zeiten mit gehäuften Pohoerkrankungen unterläßt man daher die Keuchhustenschutzimpfung am besten ganz Nur bei besonders gefährdeten Säuglingen z II in Heimen wäre auch dann die Keuchhustenschutzimpfung zu vertreten

Passive Immunisierung

Für die aktive Immunisierung braucht man gesunde Kinder und Zeit Um Kranken oder Bedrohten rasch einen Schutz zu vermitteln kann eine passive Immunisierung nützlich sein Versuche von Bordet u a (133 33 134) mit einem *antitoxischen Serum* den Keuchhusten zu verhüten oder zu heilen schlugen fehl Dagegen gelang es durch Gabe von *Rekonvaleszentenserum* in der Inkubationszeit den Ausbruch eines Keuchhustens bei 65—85 % der Exponierten zu verhindern An Stelle des schwer zu beschaffenden Rekonvaleszentensersums versuchte man mit geringerem Erfolg normales *Fruadisenserum* Ein wesentlicher Fortschritt war die Einführung des *Hyperimmunserums* von gesunden und mit Pertussisvakzine immunisierten Erwachsenen wird nach Erreichung eines Agglutinationstiters von 1 1280—1 2560 Serum gewonnen (135 136) Die Handelspräparate sind Mischungen mehrerer derartiger Sera Mit 2—3 Dosen von 20 0 ml alle 1—2 Tage läßt sich der Ausbruch eines Keuchhustens mit etwa gleicher Sicherheit verhüten wie mit Rekonvaleszentenserum (137) Der Schutz ist um so besser je rascher nach dem Kontakt die Immunisierung erfolgt Bei Säuglingen ist die Injektion der großen Volumina störend auch dann wenn man sie unterteilt an verschiedenen Stellen vornimmt Wesentlich angenehmer sind daher die aus Hyperimmunserum gewonnenen Präparate die nach Abtrennung der Albumine die *Globuline* in etwa 10 bis 16facher Konzentration enthalten hiervon gibt man je nach Präparat 2 5—5 II ml pro dosi m aber nicht i v weil dabei schwere Schockerscheinungen auftreten Als Beispiel seien einige Präparate genannt Hypertussis Cutter Immunglobulin Staatliches Bakteriologisches Laboratorium Stockholm Globulines anticoquelucheuses (vom Pferd) Institut Pasteur

Wenn spezifische Immunglobulinpräparate nicht zur Verfügung stehen kann man immer noch den Versuch mit Gammaglobulin aus normalem Erwachsenenserum machen Der Schutzstoffgehalt dieser Präparate ist von der Durchseuchung der Spender abhängig und erfahrungsgemäß für die Prophylaxe von Masern und Hepatitis infectiosa im allgemeinen ausreichend Da aber die vor Keuchhusten schützenden Antikörper selbst beim Immunen nur verhältnismäßig kurze Zeit im Blut vorhanden kommen können Gammaglobuline aus Normalserum keine hohe spezifische Schutzkraft gegen Keuchhusten besitzen Immerhin ist ihre Anwendung im Notfall z B

zur Prophylaxe bei jungen Säuglingen besser als nichts Beispiele für Präparate aus Normalserum Gamma Globulin *Behringwerke* Gamma-Globulin *And*

Eine kurzdauernde passive Prophylaxe läßt sich mit keinem Mittel besser erreichen als mit spezifischem Hyperimmunserum oder den daraus gewonnenen Immunglobulinen. Darüber hinaus mildert die passive Immunisierung bei nicht zu später Anwendung auch den Verlauf eines nicht mehr verhütbaren Keuchhustens. Die Immunglobuline haben selbst wenn sie aus tierischem Serum stammen eine nur geringe anaphylaktische Wirkung (135). Wohl kommt es nach der Injektion gewöhnlich zu kurzdauerndem Fieber, ernsthafte Störungen fehlen. Das kleine Injektionsvolumen, die gute Verträglichkeit und die Möglichkeit durch Gefrier-trocknung recht bestandige Präparate zu erhalten, machen die Anwendung der Immunglobuline an Stelle der Vollseren vorteilhaft. Hinderlich ist z. Z. noch der hohe Preis. Der passiv verliehene Schutz ist nur kurzdauernd. Wenn wegen erneuter Exposition der Schutz verlängert werden soll, empfiehlt es sich 8—10 Tage nach der letzten Immunisierung oder Globulingabe die Behandlung zu wiederholen.

Zusammenfassung

Von der Entdeckung des Keuchhustenerregers durch *Bordet u. Gengou* im Jahre 1910 bis zur Herstellung eines wirksamen Impfstoffs durch *Madsen* (1924—1929) und vor allem durch *L. W. Sauer* (1929—1933) waren viele Hindernisse zu überwinden. Die Gewinnung frischer Stämme, ihre Züchtung, die Erhaltung der antigenen Eigenschaften und die Wertbemessung der Impfstoffe stellten Aufgaben, die wegen der hohen Kulturanforderungen und der veränderlichen Eigenschaften von *H. pertussis* nur schrittweise gelöst werden konnten.

Die wichtigste bakteriologische Differentialdiagnose ist die zwischen *H. pertussis* und *H. parapertussis*. Keuchhusten trotz Impfung oder sehr milder Verlauf kann *Parapertussis* sein.

Zur Herstellung eines wirksamen Impfstoffs braucht man frisch isolierte Stämme der Phase I nach *Leslie u. Gardner*; sie bleiben auf *Bordet*-Nährboden oder in den neuerdings mit Vorteil verwendeten flüssigen Kulturen auf *Cohen Wheeler* Substrat sehr lange vollantigen. In lyophilisiertem Zustand sind sie jahrelang unverändert haltbar.

Der wichtigste Bestandteil von *H. pertussis* für die Erzeugung einer Immunität ist das endotoxinhaltige komplexe somatische Antigen. Das Agglutinin und das Hamagglutinin sind allem nicht immunogen. Versuche mit verschiedenen Aufbereitungen und Bestandteilen von *H. pertussis* sind in vollem Fluß; man sucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Keuchhustenvakzinen weiter zu verbessern.

Der Schutzwert verschiedener Impfstoffe kann im Tierversuch, vor allem im intrazerebralen Mausestest, mit einiger Sicherheit gemessen werden. Unterstützende Hinweise geben Hautproben und serologische Untersuchungen, von denen der Agglutinationsversuch wegen seiner Einfachheit am wichtigsten ist.

Fluidvakzinen sind Keimaufschwemmungen in NaCl-Lösung. Durch den Zusatz mineralischer Adjuvantien, z. B. von $\text{Al}(\text{OH})_3$, wird die Wirksamkeit um mehr als die

Halbte verstärkt Adsorbatimpfstoffe sind deshalb vor allem zur Immunisierung junger Kinder geeignet

Zur Standardisierung wurde lange Zeit der Keimgehalt benutzt eine volle Immunisierungsdosis enthält bei Fluidimpfstoffen etwa 100 Milliarden bei Adsorbatimpfstoffen etwa 50 Milliarden Keime. Die Keimzahl ist kein verlässlicher Maßstab denn sie kann in Impfstoffen mit gleicher Schutzkraft um das Vierfache variieren. Weit zuverlässiger ist der intrazerebrale Mausestest. Gute Vakzinen sollen 12 Schutzeinheiten in einer vollen Impfdosis enthalten.

Bei der technischen Durchführung der Keuchhustenschutzimpfung injiziert man den Impfstoff tief subkutan oder besser intramuskulär. Keinesfalls darf Adsorbatimpfstoff in die oberflächlichen Hautschichten gelangen. Gewöhnlich gibt man 3 Injektionen im Abstand von 4 Wochen. Bei sehr jungen Säuglingen können 4 Injektionen vorteilhaft sein. Regelrecht Immunisierte kann man bei drohender Gefahr oder kurz nach einer Infektion durch eine Wiederauffrischungsdosis rasch und wirksam schützen.

Die örtliche und allgemeine Impfreaktion ist nach den meisten Keuchhustenimpfstoffen stärker als nach D₁ oder Tetanustoxoid. Junge Kinder reagieren deutlich schwächer als ältere. Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle und kurz dauerndes Fieber sind nicht ungewöhnlich. Nach Adsorbatimpfstoffen entsteht oft ein Knotchen, der nach einigen Wochen bis Monaten wieder schwindet und sich ausnahmsweise zu einer sterilen Aluminiumzyste umbildet.

Die übelste Komplikation ist die sehr seltene akute Hirnschädigung, über die aus Europa nur vereinzelt berichtet wurde. Im ganzen ist die Quote ernsthafter Störungen sehr gering.

Die ersten Versuche mit der Keuchhustenschutzimpfung litten an der wechselnden Wertigkeit der Vakzinen. Moderne geprüfte Impfstoffe aus Mischungen mehrerer Phase I Kulturen verleihen einen starken Schutz. Bei intensiver intrafamiliärer Exposition erkrankten 6 bis 12mal weniger Geimpfte als Nichtgeimpfte. Bei Vakzinieren verläuft der Keuchhusten auffällig leicht. Die Dauer des Impfschutzes ist mit wenigstens 2½ Jahren anzusetzen.

Etwa 70 % aller Keuchhustentodesfälle betreffen Säuglinge. Die Meinung, junge Kinder könnten keine Antikörper bilden und seien deshalb nicht immunisierbar, ist durch zahlreiche Untersuchungsbefunde widerlegt. Mit Adsorbatimpfstoffen können Säuglinge und selbst Neugeborene eine tragfähige Immunität erwerben. Die Impfung mit 3 Injektionen nimmt 2 Monate in Anspruch. Die Impfmunität erlangt erst nach der 3. Injektion ihre volle Stärke. Bei frühem Beginn der Schutzimpfung im 2. Lebensmonat kann man erst vom 4. Monat an mit einem Impfschutz rechnen.

Wegen ihrer langen Anlaufzeit ist die Impfmunität zur Abwendung einer akuten Gefahr nicht geeignet. Die therapeutische Vakzination hat deshalb keine Erfolgschancen, sie belastet den Kranken und begünstigt Komplikationen, sie sollte nicht mehr angewendet werden.

Die Indikation zur Keuchhustenschutzimpfung ist altersgebunden. Die erste Impfdosis gebe man spätestens im 3. Lebensmonat. Es sind möglichst alle Säuglinge zu erfassen. Besonders schutzbedürftig sind Kinder in Heimen, Waisenhäusern und dicht besiedelten Wohnvierteln. Nach dem 3. Lebensjahr ist die Keuchhustenschutzimpfung nicht mehr angezeigt. Bei älteren Kindern bevorzugt man Mehrfachimpfstoffe ohne Keuchhustenkomponente.

Die häufigste *Gegenindikation* ist ein akuter Infekt der auch bei banalen Symptomen ernst genommen werden sollte. Kein krankes oder rekoneszentes Kind darf geimpft werden. Krampfsneigung oder Allergie sind keine strikten Gegenanzeigen, jedoch empfiehlt es sich bei diesen Kindern die Impfreaktion genau zu beobachten und gegebenenfalls die volle Impfdosis auf eine größere Zahl von Injektionen zu verteilen. Für gesunde Tbc-Rekoneszenten kann die Impfung vorteilhaft sein.

Die *passive Immunisierung* mit Hyperimmunserum oder Immunglobulinen gestattet kranke oder bedrohte Kinder sofort und wirksam zu schützen. Die *passive Prophylaxe im Beginn der Inkubationszeit* verhindert den Ausbruch oder mildert wenigstens den Verlauf eines Keuchhustens.

Schrifttum

- 1 Bordet J & O Gentou Ann Inst Pasteur 20 731 (1906)
- 2 Leslie P H & H O Cardner J Hyg 31 423 (1911)
- 3 Toomey J A et al J Inf Dis 57 49 (1935)
- 4 Shibley G S & H Hoelscher J Exp Med 60 403 (1934)
- 5 Freeman J Brit med J 1909 zit bei Sticker G Der Keuchhusten H Holder Wien und Leipzig 1911
- 6 Nicolle C & A Conon Compt rend Acad Sc Paris 156 1849 (1913)
- 7 Schultz W in Wolff Eismanns Handbuch der experimentellen Therapie Serum und Chemotherapie Lehmann München 1926
- 8 Dalldorf G et al J Immunol 26 293 (1941)
- 9 Chievitz J & A H Meyer Ann Inst Pasteur 30 503 (1916) und Arch Kinderh 66 186 (1919)
- 10 Maden T Boston Med Surg J 1925 50 (1925)
- 11 — J Amer Med Ass 101 187 (1933)
- 12 Pittman M J Washington Acad Sc 46 234 (1956)
- 13 Sauer L W J Amer Med Ass 100 239 (1933)
- 14 — J Amer Med Ass 101 1449 (1933)
- 15 — J Amer Med Ass 102 1471 (1934)
- 16 — Amer J Path 17 719 (1941)
- 17 — Amer J Publ Hlth 23 124 (1935)
- 18 Eldering C & P L Kendrick Amer J Publ Health 26 506 (1936)
- 19 Senger Brooks Ch J Amer Med Ass 114 1734 (1940)
- 20 Perkins J E et al Amer J Publ Health 32 63 (1942)
- 21 Daugherty Denmark L Amer J Dis Child 30 453 (1941)
- 22 Dunel N et al J Amer Ass 192 900 (1944)
- 23 Felton H M et al J Amer Med Ass 126 204 (1944)
- 24 Kendrick P L Amer J Hyg 32 89 (1940)
- 25 Sako W et al J Amer Med Ass 127 39 (1945)
- 26 Felton H M & W F Verwey Pediatrics 16 637 (1945)
- 27 Kendrick P L & G Eldering et al Amer J Publ Health 37 803 (1947)
- 28 Medical Research Council Brit med J 1956 424
- 29 Schütze H Lancet 2 192 (1940)
- 30 Schluter W Weidhardts Erg d Hyg 18 1 (1936)
- 31 Kleinhardt H Klin Wschr 1931 1847
- 32 Manteufel P & I Dressler Klin Wschr 1933 1405
- 33 Schmidt H Grundlagen der spezifischen Therapie Bruno Schultz Berlin 1940 Lit!
- 34 Eldering C & P L Kendrick J Bact 33 71 (1937)
- 35 — J Bact 35 561 (1938)
- 36 Haddford W L & B Slavin Amer J Publ Health 27 177 (1937)

- 37 Sauer L W in Brennemanns Practice of Pediatrics Bd 2 (1949)
- 38 Day E & W L Bradford Pediatrics 9 320 (1952)
- 39 Kendrick P L & G Eldering Amer J Publ Health 42 27 (1952)
- 40 Bradford W L & B Slavin Proc Soc Exper Biol Med 43 590 (1940)
- 41 Herzog F Arch franç Pédiat 11 871 (1954)
- 42 Kendrick P L & G Eldering Amer J Publ Health 26 506 (1936)
- 43 Weltgesundheitsorganisation Série de rapports techniques Nr 61 Genf 1953 Lit!
- 44 Ungar J et al J Hyg 32 475 (1954)
- 45 Hornbrook J W Publ Health Rep Washington 54 1847 (1939)
- 46 Cohen S M & M W Wheeler Amer J Publ Health 36 371 (1946)
- 47 Ungar J et al J Gen Microbiol 4 345 (1950)
- 48 Kristensen M C r Soc Biol Paris 96 355 (1927)
- 49 Shibley C E & H Hoelscher J exp Med 60 403 (1934)
- 50 Overend W G et al J Gen Microbiol 5 268 (1951)
- 51 Toomey J & W Takacs J Inf Dis 60 41 (1937)
- 52 Yamamoto A Jap J Exp Med 25 35 (1955) Lit!
- 53 Robbins K C & L Pillemer J Immunol 65 393 (1950)
- 54 Penneil R B & E H Thiele J Immunol 66 627 (1951)
- 55 Evans D & H Matland J Path Bact 45 715 (1935)
- 56 Flosdorf E & A C Kimball J Immunol 39 287 (1940)
- 57 Smolens J & S Mudd J Immunol 47 155 (1943)
- 58 Ungar J J Path Bact 61 140 (1949)
- 59 Keogh E V & E A North Austral J Exper Biol 26 315 (1948)
- 60 Parfentjev I A & M A Goodline J Pharm Exp Therap 92 411 (1948)
- 61 Pittman M J Inf Dis 89 300 (1951)
- 62 Yamamoto A et al Gunma J Med Sc 1 207 (1952)
- 63 Ungar J Atti del 2° Convegno Internat di Standardizzazione Immunomicrobiologica Roma 10—14 Set 1956
- 64 Andersen E K Acta path Scand 32 125 (1953)
- 65 Winter J L Proc Soc Exper Biol Med 92 835 (1956)
- 66 Hansen F Zschr Kinderhk 60 181 (1938)
- 67 — Dtsch med Wschr 1954 432
- 68 Winter J L Proc Soc Exper Biol Med 92 832 (1956)
- 69 Pittman M J Pediatr 45 57 (1954)
- 70 Felton H M & W F Verwey Pediatrics 16 637 (1955)
- 71 Otani T Hiroshima J Med Sci 1 89 (1952)
- 72 McLeod N J Med Lab Technol 9 145 (1952)
- 73 Haas R Behringwerk Mitt H 26 (1952)
- 74 Institut Pasteur Serums et Vaccins Paris 1954
- 75 Rankin D W & S Fisher Med J Australia 1956 873
- 76 Hesselvik L & H Ericsson Acta Paediatr 43 23 (1954)
- 77 Sauer L W et al J Amer Med Ass 125 949 (1944)
- 78 Faerber K P Mschr Kinderhk 101 477 (1953)
- 79 Stern P Arztl Wschr 8 1033 (1953)
- 80 Ungar J Med Press 1954 395
- 81 Sauer L W J Amer Med Ass 152 1314 (1953)
- 82 Peterson J C & A Christie Amer J Dis Child 81 483 (1951)
- 83 Feldman G V Arch Dis Childh 29 175 (1954)
- 84 Barr M A T Glenny & N R Butler Brit Med J 1955 635
- 85 Lesne E Mme Broyelle & J Zoubas Sem Hop Paris 30 Nr 46 47 (1954)
- 86 Beck W Medizinische 1954 363
- 87 Gautier P et al Praxis Bern 1953 1011
- 88 Feldman G V Med Officer 94 323 (1955)
- 89 Cheve J & J Zoubas Atti del 2° Convegno Internat di Standardizzazione immunomicrobiologica Roma 10—14 Settembre 1956
- 90 DuPan M & J Zoubas Praxis Bern 1957 24

- 91 König E *Helvet paediatr acta* 8 90 (1953)
- 92 Fraser zit bei *Brit Med J* 1950 110
- 93 Medical Research Council *Brit med J* 1951 1463
- 94 Pearlman L N *Amer J Dis Child* 84 II (1952)
- 95 Statistik der Bundesrepublik Deutschland W Kohlhammer Stuttgart Bd 61 (1957)
74 (1953) 89 (1954) 177 (1955) 148 (1956)
- 96 Macdonald H & E J *Macdonald J Inf Dis* 53 328 (1933)
- 97 Sauer L W *J Amer Med Ass* 109 487 (1937)
- 98 Kendrick P L & G Eldering *Amer J Hyg* 29 119 (1939)
- 99 Marie J G Sée & E Eliahar *Expansion scientifique française* 1054 La Coqueluche
Lit!
- 100 Foley A R *Canad J Publ Health* 37 259 (1946)
- 101 Cockburn W C *Bulletin World Health Organizat Genf* 13 395 (1955)
- 102 Bennholdt Thomsen C & W Dienst *Zschr Kinderhk* 60 445 (1933)
- 103 McGovern J *Pediatrics* 5 33 (1950)
- 104 Miller J J et al *Pediatrics* 4 468 (1949)
- 105 Keller W *Zschr Kinderhk* 111 591 (1937)
- 106 Hansen F & K Manth v *Mtschr Kinderhk* 100 139 (1950)
- 107 Hansen F & K Schutz *Mtschr Kinderhk* 101 307 (1953)
- 108 Barysh J *Amer J Dis Child* 80 370 (1951)
- 109 Zenoji H *Gunma J Med Sc* 1 223 (1952)
- 110 Kohn J L et al *J Pediatr* 36 614 (1950)
- 111 Arvidson M et al *Scand J Clin Laborat Invest* 5 44 (1953)
- 112 Bousfield G & L B Holt *Med Officer* 90 289 (1954)
- 113 Sauer L W persönl Mitteilung
- 114 Cohen Ph M Weichsel & J Lapin *J Pediatr* 16 30 (1940)
- 115 Harris E & M Mitman *Clinical Practice in Infectious Diseases* 3 Aufl Edinburgh ■
& S Livingstone Ltd 1947
- 116 Zischunsky H *Munch med Wschr* 19 1 2397
- 117 Vahlquist B in *Fanconi & Wallgren Lehrbuch der Pädiatrie* Benno Schwabe & Co
Basel 1954
- 118 Oberbauer W *Arch Kinderhk* 144 236 (1952)
- 119 Grohmann, E *Dtsch Gesdwaes* 1954 1291
- 120 Gasser C *Praxis Bern* 45 630 (1952)
- 121 Gruninger U & Kemper *Klin Wschr* 1937 531
- 122 Hansen F *Prophyl Med* 195 19
- 123 Chassagne P *Sem Hop Paris* 26 9 (1950)
- 124 Meyer S & E Burghardt *Zschr Kinderhk* 40 103 (1925)
- 125 Low N L *J Pediatr* 47 35 (1955)
- 126 Dreyfus Brissac C et al *Rev neurol* 90 331 (1954)
- 127 Schächter M *Praxis Bern* 1953 464
- 128 Ansell A L *Pertussis in Infancy as a Cause of Behaviour Disorders in Children* Alm
quist & Wiksalls Uppsala 1953
- 129 Melin K A *Sv Lakartidn* 49 1174 (1956) *J Pediatr* 43 652 (1953)
- 130 Halpern S R & D Halpern *J Pediatr* 47 60 (1955)
- 131 Lesné E et al *Sem Hop Paris* 1957 131
- 132 Breton A et al *Strasbourg méd N S* 4 333 (1953)
- 133 Bordet J & O Gengou *Ann Inst Pasteur* 23 415 (1909)
- 134 Becker W *Mtschr Kinderhk* 78 141 (1939)
- 135 Jundell I *Acta Paediatr* 15 1 (1933)
- 136 Flösdorf E W et al *J Pediatr* 19 638 (1941)
- 137 Lundström R & Johnsson J *Acta Paediatr* 40 175 (1953)
- 138 Clauberg K W *Arztl Wschr* 1954 673
- 139 Wilson C S & Mitarb *Lancet* 271 1 23 (1956)

DIE SCHARLACHSCHUTZIMPFUNG

von H. Wiesener

Geschichtliche Entwicklung

Die Versuche zur Einführung einer Schutzimpfung gegen Scharlach stehen in enger Verbindung zur wechselvollen Auffassung über die Natur des Scharlacherregers. *Löffler* (40) fand 1884 im Rachenabstrich in Organen und im Blute Scharlachkranker konstant Streptokokken. *Gabritschewsky* (17) war 1905 der erste, der entsprechend seiner Auffassung über den engen Zusammenhang zwischen Streptokokken und Scharlach die Entwicklung einer Schutzimpfung in Angriff nahm. Zunächst hatte er Schutzimpfungen gegen die Drüse der Pferde, die ebenfalls durch Streptokokken hervorgerufen wird, durchgeführt. Ermutigt durch günstige Resultate beim Erysipel der Menschen, stellte er sich einen Scharlachimpfstoff aus abgetöteten Kulturen von hamolysierenden Streptokokken her, die aus dem Herzblut von Scharlachleichen gezüchtet worden waren. Die in einer Bouillonkultur gewachsenen und später mit Hitze abgetöteten Streptokokken wurden ausgeschleudert und in Kochsalzlosung resuspendiert. Eine Reihe von verschiedenen Autoren (38, 44, 62) glaubte, daß durch zwei bis dreimalige Impfung eine ausreichende Immunität zu erzeugen sei. Obwohl mehr als 200 000 Kinder vorwiegend in Rußland geimpft wurden, erfolgte keine endgültige Beurteilung. Diese Art der Schutzimpfung geniet daher wieder in Vergessenheit.

Die Versuche des Ehepaares *Dick* (12) mittels subkutaner Injektionen von Toxin, die nach ihnen bezeichnete positive Hautreaktion zum Verschwinden zu bringen, führte zur aktiven Schutzimpfung mit Toxin. Die Entwicklung eines gut wirksamen, entgifteten Toxins (Toxoid) gelang nicht, so daß heute reine Toxinlösungen, die Kombination eines modifizierten Impfstoffes nach *Gabritschewsky* (17) mit einer durch lange Formoleinwirkung abgeschwachten Toxinlösung oder bakterienfreie Adsorbatimpfstoffe verwendet werden, die mit Formaldehyd vorbehandelt sind und ebenfalls geringe Mengen freien Toxins enthalten.

Experimentelle Grundlagen

Wenn auch heute noch trotz der zahlreichen Arbeiten des Ehepaares *Dick* (12) keine einheitliche Auffassung über die Ätiologie des Scharlachs besteht, so ist doch nicht daran zu zweifeln, daß eine typische Erkrankung nur bei Vorhandensein von hamolysierenden Streptokokken der Gruppe A vorkommt. Man findet diese Streptokokken zu etwa 7—20% bei Gesunden (19). Bei Scharlachkranken lassen sie sich in 80—100% während der ersten Krankheitstage aus dem Rachenabstrich züchten (16, 13, 61). Durch die Objektträger Agglutination von *Griffith* (22) oder die Präzipitation nach *Lancefield* (37) werden heute die Streptokokken der Gruppe A gekennzeichnet. Von den menschenpathogenen hamolysierenden Streptokokken, die bei Scharlachkrän-

ken gefunden werden können serologisch etwa 50 Typen unterschieden werden. Sie besitzen eine ganze Reihe von antigenen Substanzen und sind befähigt Fermente (Toxine) zu bilden.

Ein besonderer serologischer Typ von Streptokokken läßt sich bei Scharlachkranken nicht feststellen, vielmehr scheint grundsätzlich jeder hamolysierende Streptokokkus der Gruppe A bei Scharlach vorzukommen. Immerhin fanden sich bestimmte Typen gehäuft. Hauptsächlich wurden die Typen 1, 2, 3, 4, 11 und 17 bei Scharlachkranken festgestellt. Sie bilden ein besonderes Toxin, das mit Einschränkung in kleinen Dosen bei Scharlachimpfungen eine typische Hautrotung verursacht (Dickprobe) und in größeren Dosen eine Erkrankung an nichtinfektiösem Scharlach verursachen kann. Die wiederholte Zufuhr des Scharlachtoxins führt zu einer relativen Immunität gegen Scharlach. Mit dem Toxin der Streptokokken von Scharlachkranken läßt sich ein Antitoxin erzeugen. Dieses Antitoxin ist in der Lage, das Exanthem von Scharlachkranken in spezifischer Weise zu löschen (Schultze-Charlton [6]). Der Typ 10 nach Griffith (22) verdient besondere Erwähnung, da er zunächst von Dochez (13) als Stamm 642 isoliert wurde, später den Namen N.Y. 5 erhielt und allgemein in der Welt zur Toxin-Antitoxin-Herstellung verwendet wird.

Nachdem festgestellt worden war, daß es keine Scharlach-Streptokokken gibt, sondern verschiedene Typen der Streptokokken-Gruppe A Scharlach erzeugen können, mußte die zu nächst vom Ehepaar Dick (12) vertretene Meinung überprüft werden, daß ebenso wie bei der Diphtherie auch beim Scharlach ein einheitliches Toxin anzunehmen sei. Die qualitative Verschiedenheit der Scharlach-Toxine wurde durch eine Reihe von Untersuchern aufgedeckt (31, 49, 28, 15).

Die Toxine aus Kulturen verschiedener Streptokokkenstämme waren ebenfalls unterschiedlich. Das gleiche galt für die damit erzielten Antitoxine. Es kam nun darauf an, bei der Herstellung von Antitoxinen einen Streptokokkenstamm zu wählen, der eine große Reaktionsbreite hinsichtlich der Neutralisation von Toxinen anderer Streptokokkenstämme aufwies. Das Antitoxin des Stammes N.Y. 5 kann beispielsweise 77% der Toxine anderer hamolysierender Streptokokken neutralisieren. Die Toxin-Produktion erreicht in Nährboden die Variationen einer Pepton-Fleischbrühe darstellend, bereits nach einigen Tagen Bebrütung (37°) ihr Maximum. Nach Filtrierung durch Berkefeldt-Filter diente Dick (12) als Verdünnungsflüssigkeit eine mit Kaliumphosphat und Natronlauge versetzte phenolhaltige Kochsalz-Lösung. Zwei Bestandteile des Toxins werden unterschieden (2):

1. Ein thermostabiles Nucleoprotein, das durch Trypsin zerstört wird und gegenüber Mensch und Schwein nicht toxisch ist. Eine Immunisierung kann mit dieser Fraktion nicht erzielt werden. Vielmehr entwickelt sich nur eine Allergie. Das Nucleoprotein ist durch Säure fällbar.
2. Das eigentliche thermolabile Scharlach-Toxin. Es läßt sich durch wiederholte Alkohol- und Säurefällung reinigen (2) und wird nach Erhitzen auf 80° innerhalb 30 Min. zerstört. Dieses Toxin ist relativ trypsinunempfindlich und für Mensch, Schwein und Kaninchen toxisch. Es wirkt immunisierend, aber nicht als Allergen.

Nach neueren Untersuchungen scheinen Toxine von Scharlach-Streptokokken (58) aus Polysacchariden zu bestehen, denen M-haltige Gruppen angehängt sind. Zahlreiche Versuche dienten zur Reinigung und Konzentrierung des Toxins. So erhielten Barron und Koerber (3, 33) scharlachtoxinhaltige Fraktionen mit einer Wirksamkeit von 20 000 bis 100 000 Hauttestdosen (H.T. Dosen) pro 0,01 mg N. Stock (58) stellte ein Präparat her, das 15 Millionen H.T. Dosen pro 0,01 mg N. besaß. Krejci, Stock und Mitarb. (34) führten eine weitere Reinigung mit Hilfe von Elektrophorese und Trichloressigsäurefällung durch.

Das von Dick (12) hergestellte erythrogene Scharlachtoxin war für Kaninchen wenig giftig. Erst 5 ccm intravenös gegeben reichten bei einem Tier von 2 kg aus, um inner

halb 48 Stunden den Tod herbeizuführen. Dagegen erwies sich die *menschliche Haut gegenüber diesem Toxin als sehr empfindlich*. Als H T Dosis wurde dabei die kleinste Menge Toxin bezeichnet, die bei der Mehrzahl gesunder Versuchspersonen (ohne überstandenen Scharlach) noch eine positive Reaktion ergibt. Zur *Bestimmung des Giftgehaltes* eines streptokokkenfreien Scharlachtoxins werden je 0.1 ccm fallender Verdünnung intrakutan gespritzt und so die kleinste Dosis ermittelt, die eine Hautreaktion (vorwiegend Rotung, weniger Infiltration) von mindestens 10 mm Durchmesser ergibt. 1 ccm des eben erwähnten Toxins enthält eine Million H T Dosen. Die Wertbestimmung der Hautdosis ist nicht ohne weiteres reproduzierbar, da sie bei verschiedenen Versuchspersonen ungleichmäßig ausfällt. Die *Herstellung eines Standard Scharlachtoxins* wurde daher in mehreren Ländern versucht. Das Vergleichstoxin des Statens Serum Institut Kopenhagen enthielt in 1 ccm 100 000 Hautdosen. Dementsprechend mußte als Hauteinheit die Giftmenge definiert werden, die als wirksame Substanz in 1/100 000 ccm der Kopenhagener Scharlachgiftlösung enthalten war. Bei einem deutschen Scharlach Trockentoxin (20), das im Frankfurter Institut für experimentelle Therapie als Standardtoxin Verwendung findet, entsprechen 17.5 mg einer Hauteinheit. Gemäß der H T Dosis als Toxinmaß wurde auch die Antitoxineinheit vom Gesundheitsamt in Washington geschaffen. Eine Antitoxineinheit ist danach das 10-fache der Mindestmenge vom Standardserum, die notwendig ist, um die Hautwirkung einer Testdosis Toxin zu neutralisieren. Eine Testdosis entspricht dabei 5 H T Dosen Scharlachgift.

Impfstoffe

Der ursprünglich von *Gabritschewsky* (17) verwendete *Impfstoff* mit abgetöteten hamolisierenden Streptokokken findet heute nur noch selten Verwendung. Er enthält gewöhnlich in 1 ccm 500 Millionen abgetötete Scharlachstreptokokken und 10 000 H T Dosen Toxin. In den Vereinigten Staaten von Amerika wird vor allem *gereinigtes Scharlachtoxin* verwendet. Nach Vorschrift des Ehepaares *Dick* (12) sind 100 000 Hautdosen erforderlich, um eine relativ sichere Immunität zu erreichen. Eine Entgiftung durch Zusatz von Formol ließ sich nicht oder nur unbefriedigend durchführen. Das Streptokokkentoxin wurde durch Formaldehyd nicht entgiftet, sondern zerstört. Die immunisatorische Wirkung des so gewonnenen Impfstoffes mußte auf das noch vorhandene Toxin zurückgeführt werden (14, 12). Rohes Toxin kann aber heftige Impfreaktionen auslösen. Zudem sind 5 oder mehr Injektionen zur Immunisierung erforderlich. Wurde hingegen die Toxinmenge herabgesetzt, so blieb der immunisatorische Erfolg aus. Ähnlich wie beim Diphtherietoxin versuchte man die Giftwirkung dadurch abzuschwächen, daß eine *Scharlachtoxin Adsorption* an $Al(OH)_3$ vorgenommen wurde (56). *Farago* (14) injizierte Adsorbatimpfstoff mit insgesamt 24 000 Hautdosen Toxin (1500 6500 16 000).

Nach Züchtung des N Y 5 Stammes auf Trypsin Bouillon (45) wurde das Filtrat durch Alkoholfällung in der Kälte gereinigt (21, 2). Das gefällte Exotoxin löste sich gut in einer Kochsalz-Phosphatpufferlösung (pH 7). Nunmehr erfolgte der Zusatz eines geeigneten $Al(OH)_3$ Präparates von Gummiarabicumlösung und Phenol. Das gereinigte Toxin enthielt vor der Adsorption 2–4 Mill. H T Dosen im ccm.

Bei dem Scharlach Adsorbatimpfstoff der Behring Werke wird das keimfreie Kulturfiltrat von Scharlachstreptokokken (Dick Stämme N Y 5 u a) mit Formaldehyd behandelt. Die Toxinlösung wird dadurch abgeschwächt. Zur Erhöhung der antigenen Wirkung erfolgt die Adsorption des gereinigten Toxins an Aluminiumhydroxyd. Auch dieser Impfstoff enthält freies Toxin (je ccm 9000 H T Dosen) als sogenannte Giftspitze (ca 20%). Die *Haltbarkeit* wird mit 2—3 Jahren angegeben. Bei einer Kombination mit Diphtherie Keuchhusten und Tetanusimpfstoffen wird die Wirksamkeit der Scharlachkomponente nicht beeinträchtigt (s. Kap. Mehrfachimpfung).

Immunitätsprüfung

Die Feststellung der Immunität gegenüber dem erythrogenen Toxin (Scharlachtoxin) läßt sich grundsätzlich auf zwei Wegen erreichen:

1 durch Serumtitration (Antitoxinbestimmung)

2 mit Einschränkung durch den Dick Test

Folgende Technik soll bei der *Dick Probe* eingehalten werden:

Man injiziert 0,1 ccm des standardisierten Streptokokkentoxins intrakutan an der Volarseite des rechten Unterarmes. Am linken Arm wird die Kontrolle mit erhitztem Toxin vorgenommen. Die Ablesung erfolgt gewöhnlich nach 18 bis 24 Stunden. Sind nur die Nadelstiche zu sehen oder handelt es sich um geringfügige Suchreaktionen, so ist die Probe als negativ zu bezeichnen. Fällt der Dick Test am rechten Unterarm positiv aus (Rotung von wenigstens 10 mm Durchmesser), so sprechen wir von einer positiven Dick Reaktion. Befinden sich positive Reaktionen an beiden Unterarmen, so muß eine Pseudoreaktion angenommen werden. Die Dick Probe wird demgemäß als negativ bezeichnet. Fällt schließlich die Reaktion am rechten Arm eindeutig stärker aus als am linken, so bezeichnen wir diese Dick Reaktion als positiv. Pseudoreaktionen finden sich hauptsächlich bei tuberkulinpositiven Kindern.

Bei der Mehrzahl aller Neugeborenen und Säuglinge zeigt sich in den ersten 6 Lebensmonaten eine negative Dick Probe, auch wenn die Mutter positiv sind. Dieser Mangel an Hautempfindlichkeit ist meistens nicht durch Schutzstoffe im Blut bedingt. Man muß annehmen, daß die Haut der Säuglinge in dieser Zeit noch nicht gegen das Scharlachtoxin sensibilisiert ist. Während der zweiten Hälfte des 1. Lebensjahres nimmt die Hautempfindlichkeit rasch zu. Sie bleibt vom III bis III Lebensjahr hoch und fällt dann während des Schulalters ab. Die nachstehende Abb. 1 gibt die Befunde gut wieder.

Bei frischem Scharlach findet man gewöhnlich eine positive Reaktion. Schon am 5. Tage nach Erscheinen des Exanthems nimmt der Dick Test an Stärke ab, bis er schließlich vollständig negativ wird. Von dieser Regel gibt es allerdings zahlreiche Ausnahmen (47/35/5/32/61). Der negative Ausfall einer Dick Probe auch mit 10-facher Dosis (55) erscheint nicht sicher genug für den Nachweis einer Immunität. 43% von 200 in unserer Klinik während der Epidemie Jahre 1949/1952 mit 10-facher Dosis durchgetesteten Kindern, die an Scharlach erkrankt waren, zeigten in der 1. Woche eine negative Probe. Etwa $\frac{2}{3}$ dieser Kinder blieben auch in der 3. Krankheitswoche negativ. Für den Nachweis einer relativen Immunität mag die Dick Probe ausreichen. Sicherst auch für Krankheitsimmunität kann kaum angenommen werden. Im Verlauf

der Erkrankung ließ auch uns die Regel im Stich, daß bei Beginn der Erkrankung eine positive Probe und nach überstandener Krankheit eine negative Dick Probe zu erwarten ist. Zudem zeigte sich bei der Hälfte der Dick positiven Kinder in der 4 Scharlachwoche eine gute Loschfähigkeit ihres Serums. Dick Reaktionen wie auch serologische Immunitätsreaktionen beim Scharlach lassen keinen sicheren Schluß auf die Krankheitsimmunität zu. Zudem sind Meßmethoden wie die Dick Probe und Blutantitoxinbestimmung für Massenversuche nicht geeignet. Während man bei der Diphtherieschutzimpfung den Blutantitoxinwert der Einzelperson messen kann und aus Erfahrung weiß, daß ein Titer von mehr als 0,02 AE/ccm antitoxische Immunität gewährt, besitzen wir beim Scharlach kein sicheres Antitoxinmeßverfahren.

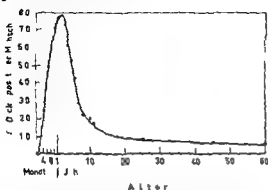


Abb. 1 Häufigkeit einer positiven Dick Reaktion in Abhängigkeit vom Lebensalter (Schwentker und Mitarbeiter in Nelson Textbook of Pediatrics — 11. Auflage 1954)

fahrung weiß, daß ein Titer von mehr als 0,02 AE/ccm antitoxische Immunität gewährt, besitzen wir beim Scharlach kein sicheres Antitoxinmeßverfahren.

Durchführung der Impfung

Organisation und Technik der Impfung entsprechen dem Vorgehen bei der schon beschriebenen Diphtherieimpfung. Die von Dick (12) empfohlene Impfung in wöchentlichen Intervallen verlangt 5 Injektionen von 650, 2500, 10000, 30000 und 100000 H.T. Dosen, die subkutan erfolgen sollen. Als Kontrolle dient der Dick Test. Von der amerikanischen Scharlachkonferenz werden Injektionen von 500, 1500, 5000, 10000 und 20000 H.T. Dosen empfohlen. Dieses Vorgehen ist bei Massenimpfungen nicht möglich, da erfahrungsgemäß zwei, höchstens aber drei Impftermine eingehalten werden. Der Praxis mehr angeglichen ist die Impfung mit dem neuen Adsorbatimpfstoff der Behring Werke, die zweimal, besser dreimal im Abstand von 4 Wochen subkutan mit einer Menge von 1 ccm vorgenommen werden soll. Für ältere Kinder und Erwachsene empfiehlt es sich beim 1. oder 3. Mal nur 0,5 ccm zu injizieren. Der Zeitpunkt für Kombinationsimpfung gegen Scharlach, Diphtherie und Keuchhusten kann gemäß den Vorschlägen bei der Diphtherieimpfung gewählt werden. Alleinige Scharlachimpfung wird in Epidemiezeiten zu erwägen sein.

Lokal- und Allgemeinreaktionen, Komplikationen

Bei der Impfung mit reinem Toxin (12) können alle Abstufungen vom leichten lokalen Erythem bis zur heftigen Allgemeinreaktion mit Erbrechen, Fieber, Scharlach exanthem vorkommen. Gelegentlich treten auch Gelenkschmerzen dann auf, wenn schon vorher Rheumasymptome bestanden hatten. Das Ehepaar Dick (12) gab nur bei

etwa 10% der Impflinge Reaktionen an die vorwiegend nach der ersten Injektion gesehen wurden. Andere Autoren (27, 16) sahen jedoch bis zu 50% schwere Lokal- und Allgemeinreaktionen. Allerdings wurde nicht nur subkutan sondern die Hälfte der Dosis auch intramuskulär injiziert. Nur 10% der Impflinge blieben frei von Nebenwirkungen. Fieber, Erbrechen, Durchfall, Halsentzündung und Erytheme traten über 3 Tage nach der Injektion auf. Vereinzelt kam es zu einem Impfscharlach mit Fieber, Angina und Erbrechen 6 Tage nach der Injektion.

Weniger schwere Impfreaktionen teilte *Farago* (14) mit. Bei 50% von ca. 4000 Kindern sah er lokale Hyperämie oder geringe Infiltration zusammen mit Schmerzen an der Impfstelle. Selten trat Fieber hinzu. Das Maximum der Reaktionen war nach 24 Stunden erreicht. Alle Reaktionen beschränkten sich auf die ersten 3 Tage. Über ähnliche Nebenwirkungen an 5000 Kindern berichtet *Kaiser* (30).

Durch Verteilung auf mehrere Injektionen (7—10) lassen sich stärkere Reaktionen vermeiden (59). Schwere Komplikationen sind bei alleiniger Schutzimpfung mit Ad-sorbatimpfstoff nicht bekannt geworden. Der Scharlachimpfstoff enthält kein toxisches Eiweiß, so daß eine entsprechende Sensibilisierung nicht eintritt. Werden die im Diphtherie-Kapitel eingehend besprochenen Vorsichtsmaßnahmen bezüglich gründlicher Durchmischung des Impfstoffes und sorgfältiger subkutaner Injektion befolgt, so sind Lokal- und Allgemeinreaktionen selten.

Bei Mehrfachimpfungen gegen Diphtherie, Scharlach oder Diphtherie, Scharlach, Keuchhusten (Impfstoff der Behring Werke) wurden in Berlin 1948 bis 1952 keine ernsthaften Nebenwirkungen beobachtet, die der Scharlachkomponente zur Last gelegt werden mußten (61).

Ergebnisse

Ebenso wie bei der Diphtherie hat sich auch beim Scharlach das epidemiologische Bild geändert. Die Morbidität zeigt keine einheitliche Tendenz zur Besserung. Die Letalität beträgt gegenüber 1% in den 20er Jahren heute nur noch höchstens 0,1%. Wurden 1893 in der Todesursachenstatistik des Deutschen Reiches bei rund 43 Millionen Einwohnern noch 14 000 Gestorbene gemeldet, so starben 1953 in der Deutschen Bundesrepublik bei rund 49 Millionen Einwohnern 62 Menschen an Scharlach. (1) Eine ähnliche Entwicklung ist ebenfalls in anderen europäischen Ländern zu verzeichnen.

Über den Wert der Scharlachschutzimpfung konnte bisher keine Einigung erzielt werden. Unsicherheit bei der Herstellung der Impfstoffe muß als wesentliche Ursache angegeben werden. So lange die Besonderheiten des Scharlachtoxins nicht geklärt sind, kann auch der Wunsch nach einem sicher wirksamen, entgifteten Impfstoff (Toxoid) nicht erfüllt werden.

Verfolgt man seit den Veröffentlichungen von *Farago* (14) die Mitteilungen über die Erfolge und Mißerfolge der Scharlachimpfung, so bemerkt man besonders in den letzten Jahren ein Abrücken von der Scharlachimpfung, zumal die Erkrankungen leicht verlaufen und fast alle Komplikationen durch Penicillin zu beherrschen sind. Zunächst waren die guten Ergebnisse von *Farago* (14) an mehr als 100 000 geimpften Kindern von *Clauberg* u. *Tarnowski* (10) in Deutschland bestätigt worden. Dabei muß aller

der Erkrankung ließ auch uns die Regel im Stich daß bei Beginn der Erkrankung eine positive Probe und nach überstandener Krankheit eine negative Dick Probe zu erwarten ist

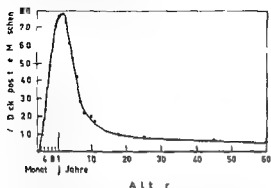


Abb. 1 Häufigkeit einer positiven Dick Reaktion in Abhängigkeit vom Lebensalter (Schwentker und Mitarbeiter in Nelson Textbook of Pediatrics — 6 Auflage 1954)

fahrung weiß daß ein Titer von mehr als 0,02 AE/ccm antitoxische Immunität gewährt besitzt, besitzen wir beim Scharlach kein sicheres Antitoxinmeßverfahren.

Zudem zeigte sich bei der Hälfte der Dick positiven Kinder in der 4. Scharlachwoche eine gute Loschfähigkeit ihres Serums. Dick Reaktionen wie auch serologische Immunitätsreaktionen beim Scharlach lassen keinen sicheren Schluß auf die Krankheitsimmunität zu. Zudem sind Meßmethoden wie die Dick Probe und Blutantitoxinbestimmung für Massenversuche nicht geeignet. Während man bei der Diphtherieschiimpfung den Blutantitoxinwert der Einzelperson messen kann und aus Er-

Durchführung der Impfung

Organisation und Technik der Impfung entsprechen dem Vorgehen bei der schon beschriebenen Diphtherieimpfung. Die von Dick (12) empfohlene Impfung in wöchentlichen Intervallen verlangt 5 Injektionen von 650, 2500, 10000, 30000 und 100000 H.T. Dosen, die subkutan erfolgen sollen. Als Kontrolle dient der Dick Test. Von der amerikanischen Scharlachkonferenz werden Injektionen von 500, 1500, 5000, 10000 und 20000 H.T. Dosen empfohlen. Dieses Vorgehen ist bei Massenimpfungen nicht möglich, da erfahrungsgemäß zwei, höchstens aber drei Impftermine eingehalten werden. Der Praxis mehr angeglichen ist die Impfung mit dem neuen Adsorbatimpfstoff der Behring Werke, die zweimal, besser dreimal im Abstand von 4 Wochen subkutan mit einer Menge von 1 ccm vorgenommen werden soll. Für ältere Kinder und Erwachsene empfiehlt es sich, beim 2. oder 3. Mal nur 0,5 ccm zu injizieren. Der Zeitpunkt für Kombinationsimpfung gegen Scharlach, Diphtherie und Keuchhusten kann gemäß den Vorschlägen bei der Diphtherieimpfung gewählt werden. Alleinige Scharlachimpfung wird in Epidemiezeiten zu erwägen sein.

Lokal- und Allgemeinreaktionen, Komplikationen

Bei der Impfung mit reinem Toxin (12) können alle Abstufungen vom leichten lokalen Erythem bis zur heftigen Allgemeinreaktion mit Erbrechen, Fieber, Scharlach exanthem vorkommen. Gelegentlich treten auch Gelenkschmerzen dann auf, wenn schon vorher Rheumasymptome bestanden hatten. Das Ehepaar Dick (12) gab nur bei

in der Beurteilung eines Impferfolges nicht weiterführen. Nachdem verschiedene Streptokokken bei Scharlachkranken gefunden wurden, hat man es längst aufgegeben, eine antibakterielle Immunität zu erzeugen; vielmehr versucht man, eine antitoxische Immunität zu erhalten. Zudem müßten für eine kritische Beurteilung von Komplikationen bei Geimpften und Ungeimpften durch entsprechende Isolierung Re- und Superinfektionen vermieden werden.

Von 180 000 Kindern der Jahrgänge 1944–1952 wurden seit 1945 30,7% geimpft. Die Gesamtstatistik, geordnet nach Geburtsjahrgängen, ist aus der nachstehenden Tabelle zu ersehen.

Tabelle 1 Erkrankungen an Scharlach in der Zeit vom 1. 1. 1950 bis 31. 12. 1952

Geburtsjahr	Ungeimpfte	Davon erkrankt	%	Geimpfte	Davon erkrankt	%	Verhältniszahl
1944	21 618	1 761	7,15	3 409	94	2,76	2,60 : 1
1945	17 766	1 596	8,98	3 666	70	2,73	3,28 : 1
1946	13 773	1 123	8,15	8 000	36	4,89	1,85 : 1
1947	17 207	1 304	7,69	13 113	47	3,58	2,15 : 1
1948	7 567	872	11,52	12 333	279	2,26	5,09 : 1
1949	16 196	691	4,27	4 597	72	1,57	2,71 : 1
Zus.	97 127	7 366	7,58	23 029	599	2,59	3,17 : 1

Auffällig ist die besonders hohe Erkrankungszahl von Ungeimpften des Geburtsjahrganges 1948, der Kinder also, die während der Epidemie 2–5 Jahre alt waren.

Wenn wir auch keine so günstige Verhältniszahl zwischen der Morbidität von Geimpften und Ungeimpften wie *Clauberg*, *Tarnowski* und *Breitach* (10 : 7) (1 : 20 bis 1 : 50) vorfinden, so ist an einer *Wirksamkeit der Impfung* wenigstens während unserer Epidemie kaum zu zweifeln. Berücksichtigen mußten wir jedoch, daß die Spanne zwischen Impfung und Erkrankung — bis auf die geringeren Zahlen der vor 1950 Geimpften — im Durchschnitt nur 1½ Jahre betrug.

Damit kommen wir zu der Frage nach der *Schutzdauer*. Antwort darauf gibt die nachstehende Tabelle.

Tabelle 2

Zeit zwischen Impfung und Erkrankung in Monaten	Zahl der Erkrankungen
0–6	157
6–12	158
12–24	131
24–36	152
Zusammen	598

Wenn man die Zahlen der Tabelle 2 auf die ungefähr bestimmten Zahlen jeweils vorhandener geimpfter Kinder (Tab. 1) bezieht, so ergibt sich, daß die Morbidität der Geimpften im 3. Jahre reichlich doppelt so hoch wie in den beiden ersten Jahren war. Eine Zunahme der Erkrankungen innerhalb der ersten beiden Jahre nach der Impfung war nicht zu finden. Erst im dritten Jahr läßt der Impfschutz nach; mit einem absoluten Impfschutz können wir selbst in den ersten Monaten nach der Impfung nicht rechnen.

dings berücksichtigt werden daß wegen der Kriegsverhältnisse (Kriegsende!) keine sichere Beurteilung möglich war da — wie *Clauberg* (10) selbst schreibt — eine große Reihe der von den Gesundheitsämtern eingesandten Berichte nicht verwertet werden konnte Neuerdings haben *Mai Reploh* und *Handloser* (43 52) einen sicheren Einfluß der Impfung auf die Erkrankungshäufigkeit vermüßt erwähnen jedoch daß nicht regelmäßig exakte Unterlagen zu beschaffen waren Sie beobachteten nur kurzfristige Erfolge im ersten Jahr nach der Impfung Zudem erkrankten Schutzgeimpfte nur dann in geringerer Zahl wenn die Impfbeteiligung bei über 40% der Kinder lag Sie vermuten daß diese Tatsache mehr sozialhygienische als immunbiologische Gründe hat Über gute Erfolge allerdings mit verschiedenen Impfstoffen an einer kleinen Zahl von Impfungen berichteten zahlreiche Autoren (26 25 8 24 51 7 36 48 59) Diese Erfolge wurden bei ganz verschiedenen Personengruppen festgestellt (Klinik Umsiedlungslager Militär) Mißerfolge stehen diesen Erfolgsmeldungen in großer Zahl gegenüber (60 52 23 18 42 4 11) Für eine Schutzimpfung bei besonderer Gelegenheit wie Ansteigen der Morbidität setzten sich in neuerer Zeit *Joppich*, *Schafer* und *Linneweh* (29 54 39) ein Die Schwierigkeit der Herstellung von Impfstoffen wurde von allen Autoren betont

Anlaßlich einer Berliner Epidemie (1949/1952) galt auch unser besonderes Interesse der Scharlachprophylaxe durch Impfung Hierzu bot sich uns Gelegenheit weil in Berlin in erheblichem Umfang Schutzimpfungen gegen Scharlach durchgeführt worden waren

Zur Aufstellung einer möglichst exakten und lückenlosen Impfstatistik erschien uns eine Befragung der Gesundheitsämter nicht ausreichend Die Führung der Impfkarteien auf den Gesundheitsämtern liegt in der Hand von Hilfskräften so daß eine wissenschaftlichen Ansprüchen genügende Korrektheit nicht gewährleistet ist Wie unsere Erfahrungen lehrten kann eine jeder Kritik standhaltende Statistik auf einfachen Rückfragen bei den Gesundheitsämtern nicht aufgebaut werden Wir haben vielmehr in mehrjähriger Arbeit mit zwei besonders ausgesuchten Helferninnen die Impfkarteien aller Bezirke von Westberlin auf Vollständigkeit kontrolliert durch Angaben des Statistischen Landesamtes Berlin jahrgangsweise überprüft und den sorgfältig registrierten Erkrankungsfallen die Gesamtzahl der erfaßten Kinder gegenübergestellt

Als Impfstoff wurde fast ausschließlich der kombinierte Diphtherie Scharlach Keuchhusten oder Diphtherie Scharlach Impfstoff der Behring Werke verwendet Überwiegend handelte es sich um Dreifachimpfungen weniger um Zweifachimpfungen

Wir erfaßten die Geburtsjahrgänge 1944 bis 1952 in Westberlin vollständig Die Impflinge der Jahre 1950 und 1951 wurden besonders bezüglich ihrer Erkrankung während der Epidemie von 1950 bis 1952 beobachtet Wie üblich wurde die Impfung zweimal im Abstand von 4 Wochen mit unterschiedlicher Dosierung für Kleinkinder und Schulkinder durchgeführt

Auf den unterschiedlichen Verlauf der Erkrankung bei Geimpften und Ungeimpften einzugehen lag nicht in unserer Absicht da bei dem z. Z. allgemein milden Verlauf kaum Hinweise auf derartige Imperfolge zu erwarten sind Bei einer kleinen Zahl von Kindern konnten beispielsweise *Kuster* u. *Haase* (36) in Dusseldorf ein wenig gemildertes Initialstadium — 5 Tage — mit geringerem Fieberanstieg bei Kindern von 8 bis 14 Jahren nachweisen Wurde in den nachfolgenden Jahren an der gleichen Klinik das Initialstadium von *Hansen* und *Mitarb.* (23) auf 7,5 Tage ausgedehnt so zeigte der Fiebert Verlauf bei beiden Gruppen nach Ausschaltung von Frühkomplikationen keinen Unterschied Bakterielle Komplikationen in diesen Vergleich zwischen Geimpften und Ungeimpften einbeziehen zu wollen kann u. E.

der üblichen Dreifachimpfung verdient neben Diphtherie und Keuchhustenimpfstoff der gut verträgliche und wirksame Tetanusimpfstoff den Vorzug vor der Scharlachimpfstoffkomponente

Schrifttum

- 1 Anders W und E Meier Zbl Bakt Orig 168 61 (1957)
- 2 Ando K J Immunol 17 361 (1929) 20 1 (1931)
- Ando K und H Futagi J Immunol 19 107 (1930)
- Ando K und K Kurachi J Immunol 19 99 (1930)
- Ando K und Nishimura J Immunol 18 257 (1930)
- 3 Barron E S G G F Dick und C M Lyman J Biol Chem 137 67 (1941)
- 4 v Behring H Med Klin 49 343 (1953)
- 5 v Bokay J Dtsch med Wschr 52, 1250 (19 6)
- 6 v Bormann F Frg inn Med 50 243 (1936) Zschr Kinderhk 48 313 (19 9)
- 7 Breitbach A Dtsch med Wschr 74 1020 (1949)
- 8 Brenner W Zschr Kinderhk 60 243 (1939)
- 9 Christ P Arb Paul Ehrlich Inst Frankfurt a M 51 124 (1954)
- 10 Clauberger A W Munch med Wschr 89 849 (1942)
- Clauberger A W und G Tarnowski Dtsch Ärzteblatt 1944 226
- 11 David E Öff Gesd dienst 7 241 (19 5)
- 12 Dick G F und G H Dick J Amer med Ass 77 782 (1921) 82 65 (1925) 83 84 (1924) 84 1477 (19 5) 103 1362 (1934) Scarlet fever The Yearbook publishers Chicago Illinois 1938
- 13 Dochez A R und W P Bliss J Amer med Ass 74 1600 (1920)
- Dochez A R und L Sherman J Amer med Ass 82 542 (19 4)
- 14 Farago F Dtsch med Wschr 67 837 (1941) Zschr Immunitforsch 89 123 (1936) 9 290 (1938)
- 15 Fraser T H Bull Off internat hyg publ 26 1958 (1934) Trans Roy Soc Canada V Biol Sci III 28 81 (1934)
- 16 Friedemann U und H Deicher Dtsch med Wschr 51 1893 (19 5)
- 17 Gabritschewsky G Russk Wratsch 1905 Nr 30 Centralbl f Bakt I (Orig) 41 719 844 (1906)
- 18 Gerfeldt E Med Welt 9 272 (19 1)
- 19 Glanzmann H Scharlach Hdbch Inn Med IV Auflage Springer Berlin Göttingen Heidelberg 195 2
- 20 Graser E Zschr Hyg 128 393 (1948)
- 21 Green C A J Hyg 30 00 (1935)
- 22 Griffith F J Hyg 35 385 (19 6) 26 363 (19 7) 27 113 (19 8) 34 542 (1934)
- 23 Hansen F P Hentzen und E Heseler Mschr Kinderhk 101 65 (1953)
- 24 Heck W Mschr Kinderhk 90 403 (1942)
- 25 Heesen W und H Ruckert Munch med Wschr 82 1838 (1935)
- 26 Hoffmann R Öff Gesd dienst 10 134 (1944)
- 27 Hoobler F Arch Pediatr 44 613 (19 7)
- 28 Hooker S B und E M Follensby J Immunol 15 601 (1929)
- 29 Joppich C Öff Gesd dienst 13 1 (1952) Kinderarztl Praxis 21 399 (19 3)
- 30 Kaiser P Öff Gesd dienst 10 101 (1944)
- 31 Kirkbride M H und M W Wheeler Proc Soc Exp Biol Med 22 111 (19 4)
- 32 Kleinschmidt H Scharlach in Die ansteckenden Krankheiten Hrsg Gundel Georg Thieme Verlag Stuttgart 1950
- 33 Koerber W L und W E Bunney J Immunol 40 459 (1941)
- 34 Kreiss L E A H Stock E B Sangar und H D Kraemer J Biol Chem 142 785 (1942)
- 35 Kundratitz K Zschr Kinderhk 40 573 (19 5)
- 36 Kuster F und M Haase Zschr Kinderhk 67 173 (1949)

Indikation und Gegenindikation

Bei den zur Zeit milde verlaufenden Scharlacherkrankungen kann selbst nach den eigenen guten Erfahrungen eine *generelle Scharlachimpfung* von Säuglingen, Kleinkindern und Schulkindern *nicht vorgeschlagen* werden. Zu Epidemiezeiten für Kinderheime, Umsiedler- und Flüchtlingslager scheint die spezifische Scharlachprophylaxe brauchbar zu sein. Bei Bestehen einer floriden Tuberkulose sollte von der Scharlachimpfung abgesehen werden (s. Kap. Diphtherie und Mehrfachschutzimpfung). In Gebieten, in denen die Poliomyelitis endemisch auftritt, ist während der Monate Juni bis November auch eine Scharlachimpfung zu vermeiden. Die Auswahl der Kinder zur Impfung erfolgt nach den gleichen Gesichtspunkten wie zur Diphtherieschutzimpfung.

Passive Immunisierung

Antitoxische Sera wurden vom Ehepaar Dick (12) bereits dadurch gewonnen, daß sie Pferden subkutan eine Toxinlösung injizierten, um ein Serum mit zuverlässigem Antitoxingehalt zu gewinnen. Eine andere Möglichkeit besteht darin (13), daß zunächst Agar den Pferden subkutan injiziert wird und dann erst Scharlach-Streptokokken in die erstarrte Agarmasse gegeben werden.

Während die Therapie mit Scharlachserum auch heute noch bei bösartigen, hyper-toxischen Scharlachfällen indiziert ist, hat sich die Prophylaxe mit Scharlachserum nicht bewährt.

Zusammenfassung

Auf Grund vorliegender Ergebnisse ist bereits beim Impfstoff zu betonen, daß keine einheitliche Meinung über seine Eignung zur aktiven Schutzimpfung besteht. Solange nicht die Sonderstellung des Scharlachtoxins endgültig geklärt wird, ist eine verbindliche Aussage zu diesem Grundproblem unmöglich. Der Wert einzelner Impfungen ist zweifelhaft. Impfstoffe, die reines Toxin nach der Vorschrift von Dick (12) enthalten, kommen für europäische Verhältnisse nicht in Frage, da eine Basisimmunisierung, die über 3 Injektionen hinausgeht, erfahrungsgemäß undurchführbar ist. Mit Adsorbatimpfstoffen muß mindestens zweimal im Abstand von 4 Wochen eine Injektion von 10 ccm bzw. 0,5 ccm erfolgen, um einen relativen Impfschutz für 2 Jahre zu erzielen. Eine bessere Wirkung ist nach dreimaliger Impfung zu erwarten. Scharlachketteninfektionen in Kinderheimen, Umsiedler- und Flüchtlingslagern können mit Adsorbatimpfstoff wirksam bekämpft werden (41, 51, 61). Gegebenenfalls ist zweimalige subkutane Injektion von je 1 ccm im Abstand von 8 Tagen erfolgreich. Zu Epidemiezeiten hat auch eine Scharlachschutzimpfung prophylaktischen Wert. Eine generelle Anwendung kann bei den zur Zeit milde verlaufenden Erkrankungen und der anhaltend guten Wirksamkeit von Penicillin nicht empfohlen werden. Bei

DIE TUBERKULOSESCHUTZIMPLUNG

von H. Spiess

Folgender *Leitgedanke* liegt den verschiedenartigen Impfversuchen gegen die Tuberkulose zugrunde. Dem Impfling soll eine gefahrlose Auseinandersetzung mit dem Tuberkelbakterium oder seinen „immunogenen“ Bestandteilen ermöglicht werden, um ihm einen die mehr oder weniger starke natürliche Resistenz ergänzenden Schutz gegen die virulente Infektion zu vermitteln. — Schon aus der Aufgabe erkennt man die *Problematik*. Die Frage nach der Notwendigkeit, Bedeutung, Ursache und Erkennung des Impfschutzes, die Wahl eines lebenden oder toten Impfstoffes, wie die Frage nach der Unschädlichkeit und Wirkung der Impfung.

Die derzeitige Tuberkulosesituation

Im letzten Jahrzehnt hat sich die Tuberkulosesituation — insbesondere durch die Therapieerfolge bedingt — so verändert, daß zunächst die *Frage nach der Notwendigkeit einer Tuberkuloseschutzimpfung* geprüft werden muß.

Die *Tuberkulosesterblichkeit* ist nach den Angaben im Tuberkulose Jahrbuch 1953 **81** (1) etwa auf ein Zehntel der Sterbefälle an Tuberkulose um die Jahrhundertwende abgesunken (Tab. 1). Sie betrug 1953 in Deutschland 2,2 auf 10.000 Einwohner und liegt damit wohl niedriger als in Frankreich, Österreich, Finnland, Portugal oder Japan, jedoch höher als z. B. in Schweden, Canada, Danemark, Holland und den USA.

Tabelle 1 Sterblichkeit der Männer und Frauen an Tuberkulose
(auf 10.000 Einwohner in Deutschland (1))

Jahr	1900	1910	1920	1932	1943	1950	1953
Männer	23,1	15,9	11,1	8,2	8,65	5,17	3,00
Frauen	19,2	14,7	10,6	7,7	5,0	2,87	1,42

21 % der gesamten Todesfälle in Deutschland waren 1953 noch durch Tuberkulose verursacht. In außereuropäischen Ländern ist die Tuberkulosesterblichkeit noch wesentlich höher. Daß in Tunesien und Algerien z. B. der Anteil der Tuberkulosesterblichkeit an der Gesamtsterblichkeit 4 bis 5fach höher liegt als in Deutschland oder Frankreich (80) und in Indien jährlich noch 500.000 Menschen an Tuberkulose sterben (10, 81) mag die besondere Situation in diesen Ländern kennzeichnen.

Die Zahl der Tuberkulosekranken (Morbidität) hat allgemein — so auch in Deutschland, in den letzten Jahren weiter abgenommen — auffällig gering, aber der Bestand von Personen mit aktiver Tuberkulose (Tab. 2). 1950 lebten in der Bundesrepublik und Berlin noch 493.173 aktiv Tuberkulosekranke. 1953 waren es noch 442.068 (1, 2).

Tabelle 2 Bestand an Personen mit aktiver Tuberkulose
(auf 10.000 Einwohner im Bundesgebiet (1))

Jahr	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954
auf 10.000 Einwohner	106,9	111,7	104,0	100,9	97,5	95,7	91,2

- 37 Lancefield R und R Hare J Exper Med 61 335 (1935)
- 38 Langowoy N Zbl Bakt Orig 42 362 (1906)
- 39 Linneweh F Med Klin 48 193 (1953)
- 40 Löffler F Mitt ksl Gesd amt II 421 (1884)
- 41 Looze M Mschr Kinderhk 99 430 (1951)
- 42 Lorenz E Disk Bern Öff Gesd dienst III 17 (1951)
- 43 Mai H und H Reploh Gesd furs 3 II (1953)
- 44 Markuson W D Der heutige Stand der Frage über Verwendung des Streptokokken
vakzins gegen Scharlach Moskau 1908
- 45 O'Meara R A Q Brit J Exp Path II 295 (1934)
- 46 Murphy G Arch Pediatr 44 727 (1927)
- 47 Nobel E und H Orel Zschr Kinderhk 40 102 (1925) 41 294 (1926)
Nobel E und F Schonbauer Zschr Kindhk 42 248 (1926)
- 48 Oster H Öff Gesd dienst 4 121 (1953)
- 49 Park W II und K Spiegel J Immunol II 829 (1925)
- 50 Prigge II zit in Behringwerk Mitt 23 82 (1950)
- 51 Pumpow K Dissertation Berlin 1943
- 52 Reploh H und M Handloser Medizinische 1952 1620
- 53 Rhoads P S Amer J Dis Child 77 244 (1949)
- 54 Schafer K H Öff Gesd dienst 13 6 (1951)
- 55 Schmidt H Behringwerk Mitt 23 78 (1950)
- 56 Schmidt S A Hansen und K A Poulsen Compt rend Soc biol Paris 106 319 (1931)
- 57 Scholten K Zschr klin Med 143 640 (1914)
- 58 Stock A H J Immunol III 489 (1939)
- 59 Trub P Veroff Akad Staatsmed 1956 7
- 60 Vocke II Dtsch med Wschr 67 1229 (1941)
- 61 Wiesener H Dtsch med Wschr 79 1320 (1954)
- 62 Zlatogoroff S J Zbl Bakt Orig 42 77 156 (1906)

von den 14 bis 15jährigen in den USA z. B. nur 3—5% (6) und von den 17 bis 21jährigen Rekruten nur 9% tuberkulös (7).

Die derzeitige Tuberkulosesituation in Deutschland wie in den meisten anderen europäischen und außereuropäischen Ländern *fordert daher noch den Einsatz aller für die Tuberkulosebekämpfung verfügbaren Maßnahmen*. Neben der *Expositionsprophylaxe* die der Verhütung der Infektion dient ist auch die *Dispositionsprophylaxe* deren Aufgabe die Förderung und Vermittlung günstiger Abwehrbedingungen des Menschen gegen die Erkrankung ist notwendig. Hierzu gehört die Tuberkuloseschutzimpfung.

In manchen Ländern mit weitaus geringerer Durchseuchung und niedriger Tuberkulosemorbidity hat man auf die Durchführung der Tuberkuloseschutzimpfung verzichtet oder glaubt — wie neuerdings Wallgren in Schweden — die BCG-Impfung einschränken zu können (8).

Allerdings wird von Wallgren auch für Schweden noch die Tuberkuloseschutzimpfung der exponierten und kasernierten Personen empfohlen. Tornell (9) tritt dagegen für die Aufrechterhaltung der Masseneimpfungen in Schweden ein, da in einer Industriestadt z. B. bei Röntgenuntersuchungen 15 bis 34-jähriger Männer bei Ungeimpften 5mal mehr intrathorakale Lungentuberkulosen als bei Geimpften gefunden wurden. Er empfiehlt Masseneimpfungen bei Neugeborenen, Schulkindern und bei den 20-jährigen (zum Schutze gegen die späte Erstinfektion) durchzuführen.

In letzter Zeit ist wiederholt und theoretisch begründet die *INH Prophylaxe* anstelle der Tuberkuloseschutzimpfung empfohlen worden. Für die wirksame Anwendung einer Chemoprophylaxe müssen jedoch zwei Voraussetzungen erfüllt sein:

1. ihre Unschädlichkeit bei langdauernder Anwendung
2. ihre organisatorische Durchführbarkeit über Jahre

So faszinierend die Idee ist, auf diese Weise die Tuberkulose zu bekämpfen, erscheint uns doch aus medizinischen und organisatorischen Gründen eine *allgemeine* ganze Bevölkerungsgruppen erfassende Chemoprophylaxe gegen die Tuberkulose bis lang nicht durchführbar. Dagegen ist der Einsatz der Chemoprophylaxe bei einer gut kontrollierbaren, nur temporär tuberkulosegefährdeten Bevölkerungsgruppe (z. B. Jugendliche während ihrer Militärdienstpflicht) denkbar und bei frisch infizierten, jedoch nicht erkrankten Personen empfehlenswert (s. auch S. 118).

Unter den augenblicklichen Verhältnissen sollte aber auf die allgemein anwendbare und leicht durchzuführende Tuberkuloseprophylaxe durch Schutzimpfung noch nicht verzichtet werden.

Erste Impfversuche

Die ersten gelungenen Versuche einer Tuberkuloseschutzimpfung sind bereits 1856 von Caragna (10) durchgeführt worden. Wenig später gelang Robert Koch (11) während seiner Tuberkularbeiten der Nachweis einer guten Schutzwirkung gegen wiederholte virulente Superinfektionen wenn Meerschweinchen mit 2—3 mg zerriebenen Tuberkelbakterien vorbehandelt wurden. Koch und v. Behring entwickelten Impfstoffe die als *Tauruman* und *Bovotaccin* gegen die Rindertuberkulose versucht wurden (12). Trotz nachgewiesener Schutzwirkung mußten die Impfungen aber unterbunden werden, da nicht nur in den Impfstoffen, sondern auch in der Milch und im Fleisch der geimpften Tiere für den Menschen pathogene Tuberkelbakterien gefunden wurden (13). Dasselbe Schicksal erlitten das *Vitaltuberkulin* von Selter (14) und das *Antiphymatol* von Kimmmer (15), um weitere Beispiele zu nennen.

Die Altersverteilung des aktiv tuberkulösen Personenkreises veranschaulicht Abb. 1. Der Anteil der Kinder ist relativ gering, der Kurvenpfel liegt um das 10. Lebensjahr und ein steiler Anstieg erfolgt im jungen Erwachsenenalter. Die Tuberkulose des Kleinkindes ist durch ihre hohe Letalität, die durch Milchartuberkulose und dieses Alter bevorzugende Meningitis tuberculosa bedingt, ist besonders gekennzeichnet (siehe Tabelle 3).

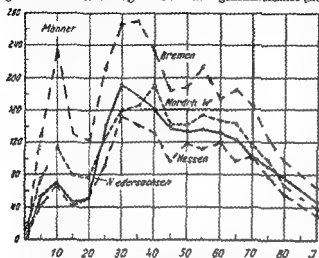


Abb. 1 Bestand an Personen mit aktiver Tuberkulose (tatsächliche Fälle) am 31. 12. 1953 (auf 10 000 E bei Männern) in Niedersachsen, Bremen, Nordrhein W. und Hessen (Aus Tuberkulose Jahrbuch 1953/54)

Entgegen dem Absinken der Tuberkulosemorbidity ist die Zahl der ansteckungsfähigen Tuberkulösen mit Bakterien nachweis in der Bundesrepublik leicht angestiegen (von 89 575 im Jahre 1950 auf 97 753 im Jahre 1954 [165]). Das ist hinsichtlich unserer Fragestellung ob die heutige Tuberkulosesituation noch eine Schutzimpfung erfordert beachtenswert! Wenn man dazu hört daß in der Bundesrepublik insgesamt 68 694 Tuberkulose Anstaltsbetten zur Verfügung stehen (3) so muß ein Großteil aller ansteckungsfähigen Tuberkulösen außerhalb von Anstalten leben!

Die Tuberkulosegefahrung ist also hierzulande gegenüber Schweden oder

den USA z. B. relativ hoch. Zu den bekannten (und meistens isolierten) ansteckungsfähigen Tuberkulösen kommt die auch heute noch große Zahl unbekannter Infektionsquellen. Von unseren Tuberkulosepatienten aus den Jahren 1948—1952 waren über 40% aus unbekannter Quelle infiziert worden, anderenorts sogar noch mehr (4).

Tabelle II Kinder Tuberkulose in Nordrhein Westfalen Gesamtzahlen 1952—1955 (76)

Lebensalter	Tuberkulose insgesamt		Meningitis und Milchartbk.		An Meningitis oder Milchartbk. gestorben %	Ant d. Todesfälle dch. Meningitis u. Milchartbk. a. d. Tuberkulose sterblichkeit
	Erkrankungen	Todesfälle	Erkrankungen	Todesfälle		
—1	854	91	153	61	42%	70%
—5	10 104	277	458	215	47%	78%
—15	17 166	134	359	85	24%	63%

Der Grad der Durchseuchung einer Bevölkerung läßt sich bekanntlich aus der Höhe der Tuberkulinkonversion ablesen. Von Untersuchungen aus Nordrhein Westfalen (5) ist bekannt, daß 22,8% der Schulaufgänger und 42% der 14 bis 15-jährigen Schulaufgänger tuberkulinpositiv reagieren, also bereits virulent infiziert sind, etwa 2,7% eines Jahrganges werden demnach jährlich zusätzlich tuberkulinpositiv. Dagegen reagieren

10—14 Jahre nach der Petragnam Impfung sollen sowohl Tuberkulallergie als auch Tuberkuloseschutz noch erkennbar gewesen sein. Ähnliche Resultate sind — ebenfalls in Italien — nach der Impfung mit abgetötetem *Marijano*-Impfstoff festgestellt (25) andererseits aber nicht bestätigt worden (77)

Impfung mit lebenden Tuberkelbakterien

Tierexperimentell ist dargelegt worden daß mit lebenden sich vermehrenden Tuberkelbakterien ein länger anhaltender Superinfektionsschutz zu erzielen ist als mit abgetöteten Erregern. So ist es nicht verwunderlich daß die meisten Versuche darauf abzielten für den Menschen apathogene Tuberkelbakterien zu finden oder kulturell durch Tierpassagen vitale aber apathogene Bakterien zu züchten.

Schon frühzeitig wurden *Geflügel* (*Mycobacterium avium*) und verschiedene *Kaltblüter* Tuberkelbakterien zu Impfversuchen verwendet aber bei kritischer Nachprüfung für unbrauchbar erklärt (27—30)

Die Voleimpfung

Dagegen ist das als *Vole* *Bacillus* bezeichnete *Mycobacterium* seit Jahren zur Tuberkuloseschutzimpfung verwendet worden.

1937 entdeckte Wells (31) Tuberkelbakterien bei der Wühlmaus (engl. vole) die sich auf Dorset Nährboden züchten ließen. Nur sehr hohe Dosen wirkten für Meerschweinchen und Kaninchen pathogen und erzeugten nach subkutaner Injektion einen typischen tuberkulösen Primärkomplex. Bei intrakutaner Verimpfung von 0.1 mg Vole-Bakterien beim Kaninchen sahen wir meistens Abszedierung und Ulzeration der Impfstelle auftreten (12) so wie sie nunmehr nach der Vole-Impfung beim Menschen beobachtet wurden (32, 33)

Tierversuche hatten eine *Schutzwirkung der Vole Impfung* gegen virulente Superinfektionen gezeigt (34—39) so daß Impfungen beim Menschen gewagt wurden.

In einem *Großversuch an 14—15jährigen Schülern* in London, Birmingham und Manchester (41) wurden im Vergleich zu 13300 tuberkulinnegativen Kontrollkindern, 14100 BCG-geimpften (Dan. Impfstoff) und 22600 tuberkulinpositiven und nicht geimpften Kontrollen 6700 Schüler mit dem Vole Bazillus geimpft. 99.6% der BCG Gruppe wurden tuberkulinpositiv, 94.4% in der Vole Gruppe.

Die Nachkontrollen erfolgten 4, 12 und 14 Monate post vaccinationem. Auffällig und ungünstig imponierte die Angabe von 22 Lupus Fällen an der Stelle der Vole Injektion. Der vermittelte *Impfschutz* geht aus folgenden Zahlen hervor: Von den 13300 nicht geimpften tuberkulinnegativen Kontrollen erkrankten während 2½ Jahren 22 Versuchspersonen an Tuberkulose (= 1.94%) von den 14100 BCG-Impfungen 13 (= 0.37%) von den tuberkulinpositiven Kontrollen 69 (= 1.75%) und von den 6100 Vole Impfungen 7 (= 0.44%).

Damit scheint die *Schutzwirkung der Vole Impfung dem BCG-Schutz ähnlich* zu sein. Gegen die Impfung mit Vole-Bakterien sprechen die starken Hautreaktionen. Sie scheinen nach Multipunktur geringer zu sein als nach Intrakutanimpfung (33). Durch Passagen über synthetische Nährboden soll es gelungen sein die Vole-Bakterien so zu verändern, daß Zahl und Größe der Hautreaktionen wesentlich geringer sind (40).

In Prag wurden 1950—1954 32772 Vole Impfungen, davon 20760 bei Neugeborenen mit geringer Komplikationsfolge durchgeführt. Immerhin ist derzeit kein Grund gegeben von der im nächsten Abschnitt zu besprechenden BCG-Impfung abzugehen.

Wir halten auch einen Ersatz durch den neuerdings (78, 79) als Impfbakterium empfohlenen H 37 Ra nicht für empfehlenswert.

Die ersten Erfahrungen veranlaßten eine große Anzahl von Autoren ein eigenes Impfverfahren gegen die Tuberkulose zu entwickeln. Die Erprobung erfolgte in der Regel zunächst im *Tierversuch*. Im Prinzip kommen 2 Impfverfahren in Frage: 1 mit abgetöteten Bakterien bzw. deren antigenen Bestandteilen, 2 mit lebenden für den Menschen apathogenen Erregern.

Impfung mit abgetöteten Tuberkelbakterien und Teilantigenen

Zur Abtötung oder Abschwächung wurden die Bakterien physikalischen, chemischen und biologischen Einwirkungen unterworfen. Die Tuberkelbakterien wurden erhitzt, bestrahlt, entfettet, im Vakuum bei niedriger Temperatur gehalten, Milchsäure, Lauge, Fermente, Harnstoff, Farbstoffen und anderen bakterientötenden Mitteln ausgesetzt, um ihre pathogene Wirkung zu beseitigen, die allergene und immunogene dabei zu erhalten. Neuerdings sind solche Versuche (Abtötung durch Phenol und Aufbereitung der Bakterien H 37 Ra und BCG) erneut durch Weiss mit Dubos und Wells (20, 21) mit Erfolg bei Mäusen durchgeführt worden.

In diesem Zusammenhang sollen noch die alten Versuche von Much (16, 17) mit „Partialantigenen“ erwähnt werden. Er hatte dazu Tuberkelbakterien verschieden präpariert: z. B. mit Lecithin und Milchsäure. Im Tierversuch konnte er einen Tuberkuloseschutz damit erzeugen. Die Schlussfolgerung, daß eine große Anzahl sogenannter *Partialantigene* zur Schutzbildung notwendig sind, war wohl das Bemerkenswerte an den Versuchen.

F. B. Seibert verglich die Schutzwirkung durch BCG mit der durch Tuberkelbakterienproteine und Polysaccharide gegen virulente Infektionen. Während ein Superinfektionsschutz nach BCG-Impfung eintrat, war durch die einzelnen Tuberkelbakterienbestandteile keine Schutzwirkung zu erzeugen (150).

Zu nennen ist weiterhin der *A O Impfstoff*, der in Japan nach geglückten Tierversuchen bei 1¼ Millionen Menschen verimpft wurde (18, 19), jetzt aber durch die BCG-Impfung abgelöst ist.

Der *A O Impfstoff* bestand aus entwachsten Tuberkelbakterien, die nach zweijähriger Unterkühlung abgetötet waren.

Zu erwähnen ist fernerhin die Impfung mit *Anatubercolina integrale Petragnant* und mit der von Salioli (22) weiterentwickelten Form der *Vaccino diffondente anti-tuberculare*, denn diese Impfstoffe sind in größerem Umfange beim Menschen angewendet und neuerdings in Italien empfohlen worden (22, 23).

Der Petragnant-Impfstoff (*Anatubercolina integrale*) enthält mit Formol bei 26° abgetötete Tuberkelbakterien. Der lyophilisierte Salioli-Impfstoff (*Vaccino diffondente*) ist aus drei Teilen humanen und einem Teil bovinen Tuberkelbakterien zusammengesetzt. Die Bakterientötung erfolgt bei 100–102° (10 Min.) zur besseren Diffusion des Impfstoffs ist *H₂aluronidase* zugesetzt.

Beide Impfstoffe sind im Tierversuch wie beim Menschen geprüft worden, angeblich mit guter, ja teils besserer Wirkung als durch lebende Bakterien (BCG).

Bekannt ist schon aus alten Versuchen, daß durch Verimpfung von abgetöteten Tuberkelbakterien eine *Tuberkulinempfindlichkeit* des Impflings erzeugt wird. Das ist auch — wenn gleich etwas später als durch virulente Erreger — bei den von Petragnant und Salioli inaugurierten Impfmethoden der Fall. Durch ältere und neuere Tierexperimente ist erwiesen, daß auch mit abgetöteten Bakterien ein *begrenzter Schutz* gegen eine Infektion mit virulenten pathogenen Tuberkelbakterien zu erzielen ist (Lit. s. Spiess [12]).

Fraglich bleibt bislang allerdings die *Dauer von Impfallergie und Schutz nach der Impfung mit abgetöteten Bakterien*.

10—14 Jahre nach der Petragiani Impfung sollen sowohl Tuberkulinallergie als auch Tuberkuloseschutz noch erkennbar gewesen sein. Ähnliche Resultate sind — ebenfalls in Italien — nach der Impfung mit abgetötetem *M. Maragliano* Impfstoff festgestellt (25) andererseits aber nicht bestätigt worden (77).

Impfung mit lebenden Tuberkelbakterien

Tierversperimentell ist dargelegt worden daß mit lebenden sich vermehrenden Tuberkelbakterien ein langer anhaltender Superinfektionsschutz zu erzielen ist als mit abgetöteten Erregern. So ist es nicht verwunderlich daß die meisten Versuche darauf abzielten für den Menschen apathogene Tuberkelbakterien zu finden oder kulturell durch Tierpassagen *vitale* aber apathogene Bakterien zu züchten.

Schon frühzeitig wurden *Geflügel* (*Mycobacterium avium*) und verschiedene Kaltblüter Tuberkelbakterien zu Impfversuchen verwendet aber bei kritischer Nachprüfung für unbrauchbar erklärt (27—30).

Die Voleimpfung

Dagegen ist das als *Vole Bacillus* bezeichnete *Mycobacterium* seit Jahren zur Tuberkuloseschutzimpfung verwendet worden.

1937 entdeckte Wells (31) Tuberkelbakterien bei der Wühlmaus (engl. vole) die sich auf Dorset Nährboden züchten ließen. Nur sehr hohe Dosen wirken für Meerschweinchen und Kaninchen pathogen und erzeugen nach subkutaner Injektion einen typischen tuberkulösen Primärkomplex. Bei intrakutaner Verimpfung von 0.1 mg Vole Bakterien beim Kaninchen sahen wir meistens Abszedierung und Ulzeration der Impfstelle auftreten (12) so wie sie nunmehr nach der Vole Impfung beim Menschen beobachtet wurden (32, 33).

Tierversuche hatten eine Schutzwirkung der Vole Impfung gegen virulente Superinfektionen gezeigt (34—39) so daß Impfungen beim Menschen gewagt wurden.

In einem Großversuch an 14—15jährigen Schülern in London, Birmingham und Manchester (41) wurden im Vergleich zu 13300 tuberkulinnegativen Kontrollküdern 14100 BCG geimpften (Dan Impfstoff) und 2600 tuberkulinpositiven und nicht geimpften Kontrollen 6700 Schüler mit dem Vole Bazillus geimpft. 99.6 % der BCG Gruppe wurden tuberkulinpositiv 94.4 % in der Vole Gruppe.

Die Nachkontrollen erfolgten 4, 12 und 14 Monate post vaccinationem. Auffällig und ungünstig imponierte die Angabe von 22 Lupus Fällen an der Stelle der Vole Injektion. Der vermutete Impfschutz geht aus folgenden Zahlen hervor: Von den 13300 nicht geimpften tuberkulinnegativen Kontrollen erkrankten während 2½ Jahren 11 Versuchspersonen an Tuberkulose (= 1.94%) von den 14100 BCG Impfungen 13 (= 0.37%) von den tuberkulinpositiven Kontrollen 11 (= 1.75%) und von den 6400 Vole Impfungen 7 (= 0.44 %).

Damit scheint die Schutzwirkung der Vole Impfung dem BCG Schutz ähnlich zu sein. Gegen die Impfung mit Vole Bakterien sprechen die starken Hautreaktionen. Sie scheinen nach Multipunktur geringer zu sein als nach Intrakutanimpfung (33). Durch Passagen über synthetische Nährboden soll es gelingen sein die Vole Bakterien so zu verändern daß Zahl und Größe der Hautreaktionen wesentlich geringer sind (40).

In Prag wurden 1950—1954 3277 Vole-Impfungen davon 20160 bei Neugeborenen mit geringer Komplikationsfolge durchgeführt. Immerhin ist derzeit kein Grund gegeben von der im nächsten Abschnitt zu besprechenden BCG Impfung abzugehen.

Wir halten auch einen Ersatz durch den neuerdings (78, 79) als Impfbakterien empfohlenen H37 Ra nicht für empfehlenswert.

Die BCG-Impfung

Der *Bacillus bilé Calmette Guérin* (nach den Anfangsbuchstaben BCG) hat von den durch Nährbodenpassagen apathogen gewordenen Tuberkelbakterien die größte Bedeutung als Impfkern erlangt

Die beiden französischen Forscher *Calmette* und *Guérin* hatten bereits eine Reihe von Impfversuchen mit Tuberkelbakterien gemacht als sie bemerkten daß ein ehemals virulenter und für Rinder pathogener boviner Tuberkelbakterienstamm durch Verimpfung auf Gallekartoffel seine Virulenz zunehmend einbüßte. Bei 14tägiger Überimpfung war nach 19^o Passagen (1919) die Pathogenität für Rind, Pferd, Kaninchen und Meerschweinchen verschwunden. Nach 230 Passagen zeigte sich der BCG nach Überimpfung auf Glycerinkartoffel in seinen Eigenschaften konstant so daß er von *Calmette* als *virus fixe* bezeichnet wurde (42, 12).

Die Bezeichnung „*virus fixe*“ kann nur hinsichtlich der Virulenzverminderung des BCG zu treffen. Daß die veränderten biologischen Eigenschaften auch in der chemischen Zusammensetzung des BCG zum Ausdruck kommen hat *Berthelot* (94) bezüglich der Schmelzpunkt erniedrigung der Fette, Lipide und Wachssubstanzen des BCG gegenüber bovinen Tuberkelbakterien und *Chargaff* (95, 96) hinsichtlich des höheren Lipoid- und Wachsegehaltes der BCG gegenüber humanen Tuberkelbakterien dargestellt.

Tierversuche

Zunächst sind viele Tierversuche gemacht worden ehe der BCG 1921 für die Tuberkuloseschutzimpfung beim Menschen freigegeben wurde. Die Tierversuche waren zur Prüfung der Vertraglichkeit, also der Apathogenität wie für die Prüfung des erreichbaren Superinfektionsschutzes notwendig. Da wir an anderer Stelle ausführlich darüber berichtet haben (12) mag hier eine zusammenfassende Besprechung der Ergebnisse genügen.

Die experimentellen Ergebnisse *Calmettes* (43) konnten nur teilweise bestätigt werden. Da nach verursacht der BCG gutartige tuberkulöse Prozesse. Eine Ausnahme macht nur der Goldhamster. Er reagiert auf BCG wie auf abgetötete Tuberkelbakterien so überempfindlich daß der Tod eintreten kann (44). Hier handelt es sich um eine Überempfindlichkeit die auch gegen abgetötete Bakterien besteht und nicht um ein Zeichen veränderter BCG Virulenz (45).

Beachtenswert erschien die Mitteilung daß durch Quarzstaubinhalationen induzierte Silikose bei Meerschweinchen deren Resistenz so vermindert daß das Tier nach BCG-Inokulation an einer teilweise kavernisierten Tuberkulose zugrunde gehen (48). Dagegen sprachen alte Untersuchungen von *Lange* u. *Clauberg* (49). Die erneute Prüfung der Fragestellung durch *Schroder* u. *Strietzel* (50) zeigte daß silikotische Granulome — ähnlich den tuberkulösen — und Gewebeeinschmelzungen durch Quarzstaub allein auch ohne BCG zu erzeugen sind. Immerhin mahnen die Versuchsergebnisse zu Vorsicht und Zurückhaltung bei der Impfung silikosekranker bzw. gefährdeter Personen.

Man hat selbstverständlich die Tiere verschiedenen Schädigungen wie Infektionen (Diphtherie, Streptokokken usw.), Mangelkost, Bestrahlung, operativen Eingriffen, Tuberkulin- und Cortisoninjektionen ausgesetzt, um unter ungünstigen Bedingungen die Apathogenität des BCG zu prüfen. Die BCG-Tuberkulose blieb gutartig wenn auch durch Tuberkulininjektionen eine Forderung der Entwicklung und Ausbreitung der BCG-Herde erzeugt werden konnte (58). Nur *Muci* (51) fand eine Virulenzsteigerung des BCG durch Milchsäurebehandlung, die wohl von *Kraus* (52) nicht von *Sanctis Monaldi* (53) bestätigt wurde.

Die Einwirkung von ACTH oder Cortison veränderte im Tierversuch weder die feingewebliche Impfreaktion noch das Verhalten der BCG oder Vole-Bakterien im Organismus.

Auch durch *Züchtungsversuche und Tierversagen* ist die Möglichkeit einer *Virulenzsteigerung* geprüft worden. Alarmierend erschien die Mitteilung von *Petroff* über die *Dissoziation von BCG-Kulturen* in R- und S-Typen. Die beiden Typen unterschieden sich nicht nur im Wachstum, sondern auch in ihrer Virulenz (54). Der virulente S-Typ war nur spärlich im BCG vorhanden. Die Autoren ließen jedoch durchblicken, daß er sich unter geeigneten Bedingungen vermehren und eine Tuberkulose verursachen konnte. *Lange* (55) und *Neufeld* (56) fanden jedoch, in der von *Petroff* untersuchten Kultur humane Tuberkelbakterien. Auch späterhin hat man die BCG in verschiedene Typen dissoziiert, aber keine Virulenzsteigerung eines Typs nachgewiesen.

Durch *Tierversagen* wurde wiederholt, teilweise allerdings in wenig überzeugender Versuchsanordnung mit großen BCG-Dosen progrediente Tuberkulose erzeugt (57 u. 59). Während die vielen Versuche, in denen keine Virulenzsteigerung der BCG durch Tierversagen gesehen wurde, nicht im einzelnen besprochen werden sollen, muß doch die Beobachtung von *Beller* (60) erwähnt werden, daß in der zweiten Passage 18 von 122 und in der dritten Passage 15 von 19 Meerschweinchen, die früher zu Maul- und Klauenseucheexperimenten gedient hatten, an Tuberkulose verstarben. *Beller* sprach von der Wiedererlangung der ursprünglichen Virulenz des BCG. *Birghaus* versicherte dagegen, daß nach seinen Erfahrungen durch Passagen keine Steigerung der BCG-Virulenz zu erzielen sei.

Die *Schutzwirkung der BCG-Impfung im Tierversuch* zeigte sich meistens in einer *Ausbreitungshemmung der superinfizierten pathogenen Bakterien*, wie auch der *tuberkulösen Veränderungen*, damit in der *Lebensverlängerung*. Das Prüfergebnis hängt selbstverständlich von der Versuchsanordnung und Durchführung ab, von der gewählten Tierart, deren natürlicher Resistenz, von der Impfdosis, von Zeitpunkt und Stärke der Superinfektion, die in vielen Versuchen nicht im Verhältnis zu der Infektion minima beim Menschen stand.

Die Abwehrleistung eines Organismus hängt im wesentlichen von der Höhe seiner natürlichen Resistenz ab (s. Kap. 1). Da diese bei Kaninchen und Meerschweinchen sehr niedrig ist, eignen sie sich besonders für die Prüfung des Tuberkuloseimpfschutzes. Rinderversuche kommen dagegen den Verhältnissen beim Menschen näher, da die natürliche Resistenz der Tiere höher ist.

Zur Bekämpfung der Rindertuberkulose in der Praxis kommt aber die BCG-Impfung nicht in Frage.

Das *Ergebnis der Tierversuche* kann keineswegs auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden. Wie viele andere und auch unsere Tierexperimente zeigten, ist mittels BCG-Impfung — auch in der beim Menschen üblichen Dosierung — eine deutliche, wenn auch begrenzte Schutzwirkung gegenüber der Superinfektion mit kleinen Mengen virulenter Tuberkelbakterien zu erzielen. Der Superinfektionsschutz ist bereits 3–4 Monate nach der Impfung zu demonstrieren und zeigt sich in der Hemmung der lokalen Infektion wie der hamatogenen Ausbreitung der Erkrankung, eine Wirkung, die uns hinsichtlich der frühen postprimären Tuberkuloseformen beim Menschen (Miliartuberkulose, Meningitis) von besonderem Interesse ist (82). Trotz geringer Bakterienmengen ist die tierexperimentelle Superinfektion bei schwacher natürlicher Tuberkulose-resistenz von Meerschweinchen und Kaninchen zu stark, so daß sie fast immer zur Erkrankung des Tieres und damit zum späteren Tode führt.

Erwähnenswert sind tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse über die veränderte Gewebereaktion auf die virulente Superinfektion nach BCG-Impfung. *Klose* u. *Dontenuill* (153) konnten neben der längeren Überlebenszeit der geimpften Tiere nach der Primärinfektion eine histologisch durch zirkulatorische Gewebsveränderungen gekennzeichnete Tuberkulose erzeugen, wogegen die primär infizierten Kontrolltiere exsudative Prozesse mit Miliartuberkulose boten.

Der BCG-Impfstoff

Die Herstellung des BCG Impfstoffes ist seit der Zeit Calmettes durch Änderung der Bakterienzucht mehrmals variiert worden und wird in den verschiedenen Laboratorien unterschiedlich durchgeführt. Während Calmette die bovine Tuberkelbakterienkultur *Nocard* auf Gallekartoffeln überimpfte und damit die Virulenzabschwächung bis auf eine ziemlich konstante Restvirulenz des BCG erzielte (42) wird heutzutage die Zuchtung auf synthetischen Nährboden mit eingeschalteten Passagen über gallehaltigem Glycerin kartoffel Nährboden bevorzugt.

Der BCG-Impfstoff der Behringwerke wird folgendermaßen aus dem auch in Schweden gebräuchlichen „Goteborg Stamm“ gewonnen:

- 1 2 Wochen kartoffel Rindergalle Glycerin Nährboden
- 2 10 Tage kartoffel Glycerin Wasser Nährboden
- 3 10 Tage Sauton
- 4 10 Tage Sauton

Anschließend wird die Bakterienmasse zwischen Filterpapier ausgepreßt und durch Schütten mit Stahlkugeln eine möglichst feine Bakterienverteilung angestrebt (87).

Die andersartige Zuchtung des BCG in mehreren Laboratorien verursacht Differenzen in den biologischen Eigenschaften der Impfstoffe. Aus bakteriologischer Prüfung und Tierversuch hat sich bislang kein Anhalt dafür ergeben, daß eine Virulenzsteigerung des BCG zu befürchten ist. Die vorhandene Cordbildung der BCG ist nicht als verwertbares Zeichen der Virulenz zu deuten, wie aus neueren Untersuchungen zu entnehmen ist (34).

Weitere Unterschiede ergeben sich aus dem Zeitpunkt der Ernte der BCG zur Impfstoffbereitung zwischen 10 bis 21 Tagen: jüngere Kulturen enthalten relativ mehr lebende Bakterien als ältere. Das Maximum besteht in der 9—10 Tage alten Kultur. Ferner können durch den Grad der Auspressung der Bakterienmasse, die ja in Feuchtgewicht dosiert wird, Keimzahlenabweichungen bis 20% entstehen (85).

Die Bestimmung der Bakterienmasse pro ccm erfolgt entweder durch Einwägung oder photometrisch. Selbstverständlich werden die Herstellungsbedingungen in den einzelnen Laboratorien konstant eingehalten.

Die Kontrolle des BCG-Impfstoffes erfolgt durch Keimzählung, Sterilisationsprüfung und Tierversuch; hierzu lande zusätzlich durch eine staatliche Prüfung.

Die Überwachung des BCG Impfstoffes erfolgt nach einem Erlaß des Reichsmin. d. Innern vom 15. I. 1945. Sie wird demgemäß im Paul Ehrlich Institut Frankfurt a. M. in folgender Weise durchgeführt (139):

- a) Durch Feststellen der Unschädlichkeit des zur Impfstoffherstellung dienenden BCG Stammes. Nach 21tägiger Bebrütung wird eine BCG-Aufschwemmung von 20 mg ccm hergestellt und je 5 ccm = 100 mg BCG 6 Meerschweinchen subkutan injiziert. Nach 8 Wochen darf keine Generalisation der BCG Infektion erfolgt sein.
- b) Durch Feststellen des Superinfektionsschutzes. Dazu werden 20 Meerschweinchen je 100 mg BCG subkutan verabfolgt. Mit 20 Kontrolltieren werden sie der Prüfinfektion mit 1 g virulenten Tuberkelbakterien (St. Tb. I) unterworfen.

Aus jeder Impfstoffcharge wird dem Institut eine Probe übersandt, die 1/ Jahr aufzubewahren ist.

Seit Einführung dieser Überwachung — so schreibt Essner 1954 — sind nahezu 10 Jahre vergangen und die in der Bundesrepublik zur Herstellung von BCG Impfstoffen verwendeten BCG-Stämme sind völlig unschädlich.

Haltbarkeit und Bakteriengehalt der Impfstoffe

Die Haltbarkeit des frischen BCG-Impfstoffes ist neben der Herstellungsqualität auch von der Aufbewahrung abhängig. Am günstigsten hat sich für die Praxis die Aufbewahrung im Kühlschrank bei $+4^{\circ}\text{C}$ erwiesen. Vom Tage der Herstellung ab gerechnet kann der im Kühlschrank verwahrte frische Impfstoff 14 Tage lang verwendet werden, obwohl erst nach 4 Monaten alle vermehrungsfähigen Keime tot oder inaktiv zu sein scheinen (87). Bei Aufbewahrung in Zimmertemperatur (20°C) büßt eine frisch hergestellte BCG-Aufschwemmung innerhalb einer Woche die Hälfte und nach 3 Wochen alle vermehrungsfähigen Bakterien ein (88). Starker keimtötend wirkt Sonnenbestrahlung, worauf schon Robert Koch hinwies.

Wenn eine BCG-Vakzine mit 7809000 lebenden BCG/ccm der Sonnenbestrahlung ausgesetzt wurde, so waren nach 5 Min. durch Koloniezählung nur noch 4223000 und nach 30 Min. Bestrahlung noch 8000 BCG/ccm nachzuweisen (89).

Die kurze Verwendungsdauer von 14 Tagen und die damit gegebenen ungünstigen Prüfungs- und Versandbedingungen für den frischen BCG-Impfstoff sind durch Gefrier Trocknung des BCG behoben worden.

Die Entwicklung des Trockenverfahrens zur Konservierung des BCG-Impfstoffes ist mit den Namen Bretey, Plot, Leshinskaya, Rosenthal, van Deunse und Haas verbunden, um nur einige Namen zu nennen (86-93).

Die Trockenimpfstoffe werden manchenorts verschieden hergestellt. So wird im Pasteur Institut Paris 50% ige Glukoselösung in den Behringwerken wie von Rosenthal 15% ige Laktoselösung als Trockenzusatz verwendet. In Japan hat sich nach vielfältigen Versuchen neuerdings ein Natriumsalz der Glutaminsäure in 1% iger Lösung als bester Zusatz erwiesen (113). Es sind also auch Unterschiede im biologischen Wert der BCG-Trockenimpfstoffe möglich (90).

Wie wir aus unseren eigenen Erfahrungen nach fast 3000 Impfungen mit dem Trockenimpfstoff der Behringwerke sagen können, ist er hinsichtlich der Verträglichkeit und Erzeugung von Tuberkulinempfindlichkeit dem Feuchtimpfstoff ebenbürtig (90).

Gegenüber den Vorteilen vor dem frischen BCG-Impfstoff ist als eindeutiger Nachteil der Verlust an vermehrungsfähigen Bakterien bei der Gefrier Trocknung zu nennen. Nach Kurylowicz ist mit etwa 30% Verlust zu rechnen. Daraus ergeben sich Rückschlüsse für die Dosierung des Trocken BCG, die wir mit doppelter Menge des Feuchtimpfstoffs empfehlen.

Nach der Aufschwemmung der eingetrockneten Bakterienmasse sollte der bereitete Impfstoff alsbald verbraucht bzw. nicht länger als eine Woche im Kühlschrank aufbewahrt werden. Die Trockensubstanz ist bis zu einem Jahr verwendungsfähig. Da aber der Gehalt an vermehrungsfähigen BCG im Trockenimpfstoff mit der Zeit der Lagerung allmählich abnimmt (91-92), ist die Verwendbarkeit von den Behringwerken auf 3 Monate nach der Herstellung begrenzt und das Verfallsdatum auf den Impfstoffflaschen vermerkt worden.

Der Bakteriengehalt der BCG-Impfstoffe ist je nach Herstellung und Impfstoffverfahren verschieden. Der hieszulande gebräuchliche frische Impfstoff der Behringwerke enthält 0,5 mg BCG/ccm (1,5 u. 10 ccm Packung), der zur Skarifikation oder Multipunktur verwendete Impfstoff 20 mg BCG/ccm und der Trockenimpfstoff nach vorgeschriebener Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung 1 mg BCG/ccm (davon aber ein Teil inaktiv, s. o.). Zur oralen BCG-Impfung sind im Ausland noch konzentriertere Impfstoffabfüllungen im Handel.

Die Bemühungen des Herstellers gehen besonders um die Konstanz der Anzahl vermehrungsfähiger Keime im Impfstoff. Sie läßt sich durch Koloniezählung im Plattenversuch und durch Messen des O_2 Verbrauches der Bakterien definieren (86). Wir haben uns mit Levy und Pasquier zusätzlich der Bestimmung der C^{14} Aufnahme und der Triphenyltetrazolchloridreduktion bedient (90). Hierbei konnten wir deutliche Unterschiede zwischen französischen, dänischen, schwedischen und brasilianischen BCG Impfstämmen feststellen, obwohl sich die verschiedenen Impfstoffe alle bei der BCG Impfung bewährt haben.

Auch bei derselben Herstellungstechnik im gleichen Laboratorium treten *Unterschiede im Gehalt lebender Bakterienelemente* verschiedener Vakzinen auf, die eine Prüfung der Keimzahlen jeder Impfstoffcharge erforderlich machen. Das ist beim Arbeiten mit lebenden Mikroorganismen ja auch gar nicht anders zu erwarten. Im Durchschnitt sind in einer 10 Tage alten Sauton Kultur 50 Millionen lebende BCG pro mg Bakterienmasse vorhanden (91). Die Zahl der vermehrungsfähigen Elemente beträgt im flüssigen Impfstoff der Behringwerke etwa 8×10^8 /ccm. Bei diesen Keimzahlen dürften Schwankungen von 50% nicht für die allergisierende und wahrscheinlich auch nicht für die immunisierende Wirkung des BCG Impfstoffes von wesentlicher Bedeutung sein.

Impfmethoden

Ursprünglich wurde von Calmette die *orale Impfung* angewendet und empfohlen (12). Wenn auch manche Untersuchungen gegen die ausreichende Bakterienaufnahme aus dem Darm sprachen (97–98), so ist doch nach den vorliegenden Erfahrungen heute nicht mehr an der möglichen Erzeugung von Tuberkulinempfindlichkeit und Superinfektionsschutz durch orale BCG Impfung zu zweifeln. Der Unsicherheit durch relativ geringe Bakterienresorption soll durch die Wiederholungsimpfung nach der von de Assis inaugurierten *Vaccinação concorrente* begegnet werden. In monatlichen Abständen werden insgesamt 6mal 100 mg BCG oral verabfolgt. So wird in Brasilien und Spanien hauptsächlich die BCG Impfung bei Säuglingen durchgeführt.

Schon Calmette hatte die wiederholte orale BCG-Impfung empfohlen und festgestellt, daß damit eine geringe Tuberkulinallergie, aber ein guter Schutz erzeugt werden könne. Diese letztgenannte Auffassung gilt auch heute für die meisten Autoren, die aus eigenen Erfahrungen über die orale BCG Impfung berichtet haben.

Bislang ist jedoch nicht erwiesen, daß die Impfwirkung der oralen Bakterienapplikation der kutanen Impfmethode gleichzusetzen ist. Obwohl in Südamerika bereits eine große Zahl oraler BCG Impfungen ohne beachtliche Komplikationen durchgeführt wurde und die orale Impfmethode aus psychologischen und kosmetischen Gründen günstig zu beurteilen wäre, ist sie zu Recht vom Sachverständigenausschuß der Weltgesundheitsorganisation 1954 *nicht allgemein empfohlen* worden.

In Paris und Oslo wurde 1923 bzw. 1926 die *subkutane BCG Impfung* eingeführt. Sie konnte sich nicht durchsetzen und muß sogar *abgelehnt und unbedingt vermieden* werden, da die Hälfte der subkutanen Injektionen von Nekrosenbildung gefolgt war (99).

Die *intrakutane Impftechnik* wurde — wenn auch schon vorher bekannt — 1927 von Wallgren in Schweden eingeführt und ist jetzt die *meistgebrauchte Impfmethode*. Dieselbe Injektionstechnik wird zur intrakutanen Tuberkulinprobe verwendet. Während die Tuberkulinprüfung bei uns am Unterarm vorgenommen wird, bevorzugen wir zur intrakutanen BCG Impfung den linken Oberschenkel (s. Abb. 5). In der Schweiz und in Ostdeutschland z. B. wird am Oberarm geimpft.

Zur intrakutanen BCG-Impfung werden 18- oder 20er Kanülen und eine 1 ccm Spritze mit exakter Einteilung und gutem Kolbenschluß (Tuberkulinspritze) verwendet (Abb 2a u b)

Von der Güte der Spritze sollte man sich anfangs und nach etwa 1000 Injektionen überzeugen indem man den Stempel gegen die mit dem Finger verschlossene Öffnung drückt. Samtelt sich keine Flüssigkeit hinter dem Kolben an so kann die nicht sterilisierte Spritze für intrakutane Injektionen bei denen immer ein leichter Kolbendruck erforderlich ist verwendet werden. Nach 1000—1500 Injektionen werden viele Spritzen undicht (Spritzensterilisation S 315 und Richtlinien im Anhang S 345)

Vor dem Aufziehen ist der BCG-Impfstoff gut durchschütteln. Die Impfung sollte unmittelbar abgeschlossen und die Spritze mit aufgezogenem Impfstoff nicht liegen gelassen werden um ein Sedimentieren der BCG zu verhindern.

Die intrakutane Injektion wird folgendermaßen ausgeführt. Nach Reinigung der Haut wird durch Abheben einer Hautfalte oder besser durch Umfassen der Extremität die Haut gespannt und die Kanüle im spitzen Winkel ($\approx 20^\circ$) zur Haut in die obersten Schichten der Epidermis eingeführt. 0,1 ccm werden langsam injiziert wobei eine helle Quaddel von etwa 8 mm Durchmesser entsteht (Abb 2). Ein Verband ist unnötig.

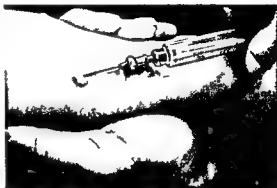


Abb 2a Intrakutane Injektion in die gespannte Haut

Von Rosenthal wurde die Multipunktur als Impfverfahren eingeführt (100). Nach Hautreinigung werden die Dornen einer Metallscheibe fest in die Haut gedrückt auf

die zuvor eine konzentrierte BCG-Aufschwemmung (20 mg/ccm) aufgetragen wurde. Die Methode ist nicht für die Impfung junger Kinder geeignet. Nach unseren Untersuchungen werden durch Multipunktur mehr BCG inokuliert als durch intrakutane Verimpfung von 0,05 mg BCG (66). Die Impfstelle trocknet schnell ab und benötigt keinen Verband. Die mit Dornen versehene Metallscheibe wird von einem



Abb 2b Intrakutane Injektion mit gehobener Hautfalte

Magneten gehalten. Ihre Säuberung wird wie bei der Kanülensterilisation beschrieben durchgeführt. Auf die Sauberhaltung des Magneten ist zu achten.

Die *Skarifikation* wurde von Nègre und Bretey zur BCG Impfung empfohlen. Sie ist hierzulande nicht üblich und wird ähnlich der Pockenimpfung durch 8 Hautschnitte von 1—1,5 cm Länge durch konzentrierten BCG Impfstoff (75 mg/ccm) ausgeführt.

Die *Inhalation* von BCG kommt wohl für die Impfpraxis nicht in Frage. Immerhin soll erwähnt werden, daß auch auf diese Weise tierexperimentell ein Superinfektionsschutz erzielt werden konnte, obwohl keine Tuberkulinempfindlichkeit auftrat (102).

Durchführung der Impfung

Die BCG Impfung ist hierzulande freiwillig (Ausland s. 5 137) und bedarf — wie auch die Durchführung aller Tuberkulinproben bei Kindern — der Einwilligung der Eltern oder ihrer Stellvertreter. *Eine Tuberkuloseschutzimpfung kommt nur für noch nicht infizierte, also tuberkulinnegative gesunde Personen in Betracht.*

Eine *Ausnahme* hiervon bilden die *neugeborenen* Kinder ab 2 Lebenstag bis zu 6 Wochen. Sie können, wenn sie noch keinen Kontakt mit einem Tuberkulosekranken hatten, als tuberkulosefrei und tuberkulinnegativ angesehen werden, denn eine angeborene Tuberkulose ist bekanntlich außerordentlich selten.

Ist jedoch eine *ansteckungsfähige Tuberkulose* der Mutter bekannt, so muß das Kind sofort nach der Geburt von ihr getrennt werden. Ist eine Infektion des Kindes auszu-schließen, so kann es geimpft werden. Besteht die Möglichkeit einer intrauterinen oder postnatalen Infektion, so geben wir 3 Monate lang vorbeugend 5 mg/kg/Tag INH per os. Reagiert der Säugling danach tuberkulinnegativ, so kann die BCG Impfung erfolgen.

Bei *Kleinkindern aus Tuberkulosemilieu* wird man nach bereits stattgehabter oder noch durchzuführender 6wöchiger Isolierung von der Infektionsquelle und danach negativ ausfallender intrakutaner Tuberkulinreaktion die Impfung durchführen.

Bei *älteren Kindern und Erwachsenen aus Tuberkulosemilieu* kann nach negativer Tuberkulinprüfung (bis 1 : 10) und möglichst zusätzlicher Röntgenkontrolle der Lunge die Tuberkuloseschutzimpfung ohne Wartezeit erfolgen.

Allerdings ist hierbei besonders aber bei Säuglingen zu beachten, daß nach erfolgter Impfung etwa 11 Wochen vergehen, bis der angestrebte Schutz ausgebildet ist.

Mindestens 6 Wochen post vaccinationem muß also jegliche Tuberkuloseexposition vermieden werden. Säuglinge sind daher bei nicht zu isolierender intradomizilarer Infektionsquelle möglichst 6 Wochen aus der Wohngemeinschaft abzusondern.

Die notwendige *Isolierung* von der Infektionsquelle vor oder nach der Tuberkuloseschutzimpfung kann selbstverständlich am besten durch Absonderung des Kranken, andernfalls durch Unterbringung des Kindes bei gesunden Verwandten in einem Heim oder in sonstiger Pflegeeinrichtung erfolgen. Die für die Abtrennung des Kindes entstehenden Kosten werden ver-schiedenenorts von der LVA getragen.

Die Tuberkulinprüfung

wird nach Vorschlag des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose wie folgt ausgeführt (103)

- 1 a) *Pflasterprobe nach Moro* (besonders für Reihenuntersuchungen geeignet) Ein wenig Perkutantuberkulin forte (etwa Streichholzkopfgroße) wird aus der Tube auf die Mitte eines Pflasters (25×25 cm) z. B. Spezialpflaster von Dr. Fresenius/Bad Homburg gebracht und dieses auf die linke Brustseite oberhalb der Brustwarze gedrückt. Das Pflaster soll nach ca. 48 Stunden entfernt werden. Das Baden oder Waschen dieser Stelle ist bis zu diesem Zeitpunkt zu unterlassen, um ein vorzeitiges Ablosen des Pflasters zu vermeiden. Die Begutachtung der Reaktion findet zunächst durch einen Arzt — sonst durch einen von ihm Beauftragten — nach 4 Tagen statt, bis zu welcher Zeit etwaige unspezifische Reaktionen abgeklungen zu sein pflegen. Bei positiver Reaktion sollen mindestens 5 kleine rote Papeln erkennbar sein.

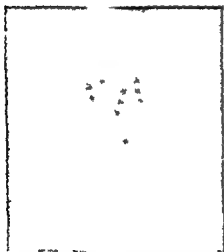


Abb 3 Positive perkutane Salbenprobe (Moro)

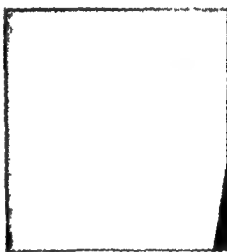


Abb 4 Positive intrakutane Tuberkulinprobe (Mendel Mantoux)

- b) *Perkutanprobe nach Moro* Nach Entfetten der Haut mit Äther wird eine streichholzkopfgroße Menge Perkutantuberkulin forte auf eine markstückgroße Fläche an der gleichen Stelle der Brusthaut wie oben etwa eine Minute lang eingerieben. Kein Verband. Waschen vermeiden. Nachschau nach 3 Tagen. Die Bewertung erfolgt wie bei der Pflasterprobe (Abb 3).
- II Bei negativer oder zweifelhafter Pflaster- oder Perkutanprobe ist sogleich die Intrakutanprobe nach Mendel Mantoux anzuschließen.
- Die Intrakutanprobe nach Mendel Mantoux wird bei Einzeluntersuchungen möglichst so ausgeführt, daß 10 Tuberkulineinheiten (TE) d. h. 0,1 ccm einer Verdünnung von Alt-Tuberkulin (oder gereinigtem Tuberkulin [GT Hoechst]) 1:1000 intrakutan injiziert werden. Die Einspritzung erfolgt am mittleren Drittel der Volarseite des linken Unterarmes. Die Ablesung wird nach 3 Tagen vorgenommen, denn am ersten Tage nach der Einspritzung können sich unspezifische Entzündungen geltend machen, die am zweiten Tage bereits abklingen und am dritten verschwunden zu sein pflegen. Bei positiver Reaktion ist eine Infiltration

beim Abtasten festzustellen. ferner ist eine Rotung verschiedener Stärke und wechselnden Umfanges sichtbar. Ausschlaggebend für die Beurteilung ist die Infiltration, welche bei positiver Reaktion einen Durchmesser von mindestens 8 mm aufweist (Abb. 4).

Bei negativer oder zweifelhafter Reaktion wird alsbald eine weitere Intrakutanprobe mit 100 TE, d. h. 0,1 ccm einer Verdünnung von Alttuberkulin oder gereinigtem Tuberkulin 1 : 100 (= 1 mg) am rechten Unterarm angeschlossen.

Um das Vorgehen bei Reihenuntersuchungen zu vereinfachen, beschränkt man sich auf eine Intrakutanprobe. In diesem Falle wird eine Tuberkulinlösung 1 : 200 (= 50 TE) verwendet.

Die Alttuberkulinlösungen können in den entsprechenden Verdünnungen gebrauchsfertig von der Firma Dr. Fresenius, Bad Homburg, das gereinigte Tuberkulin (GT) von den Farbwerken Hoechst in Trockenform mit der nötigen Lösungsfähigkeit bezogen werden. Wer im eigenen Laboratorium die Tuberkulinlösungen herstellt, tut dies zweckmäßigerweise mit steriler Pipette. Zur Verdünnung dient sterile physiologische Kochsalzlösung (0,9%) mit Zusatz von 0,5% Phenolum liquefactum. Die Tuberkulinlösungen sind — verschlossen in sterilen Flaschen — kühl und lichtgeschützt aufzubewahren. Stärkere Tuberkulinverdünnungen verlieren schon nach 3 Tagen etwas an Wirksamkeit (ab 1 : 1000). Dagegen sind die Verdünnungen 1 : 10 und 1 : 100 steril aufbewahrt monatelang haltbar. Sie sollten als Ausgangsverdünnungen für die möglichst frisch zu verbrauchenden schwächeren Tuberkulinlösungen dienen.

Für jede Tuberkulinverdünnung ist eine andere, besonders gekennzeichnete Spritze zu benutzen. Die Flaschen und Pipetten werden wie die Spritzen und Kanülen der (S. 315) besprochenen Sterilisation unterworfen. Für jede Tuberkulinprüfung ist eine ordnungsmäßig sterilisierte Kanüle (Nr. 18—20) zu verwenden. Die



Abb. 5 Impfort

Sterilisation von Spritze und Kanüle sollte nicht länger als 48 Stunden vor dem Gebrauch zurückliegen. Muß dieselbe Spritze wiederholt verwendet werden, so sollen nur Kanülen mit einer Mindestlänge von 3,2 cm verwendet werden (s. Rd. Schr. Bll. vom 22. 3. 1956, Seite 345). Das Ausglühen der Kanülen ist nach unserer Prüfung nicht empfehlenswert.

Komplikationen durch die Tuberkulinprobe sind im allgemeinen nicht zu erwarten, sind aber vorgekommen. So sind Exazerbationen bestehender Lungen- und Knochentuberkulose, Herdreaktionen und Generalisation der Tuberkulose, Allgemeinreaktionen mit Fieber, Exanthem, Erythema nodosum, Konjunktivitis phlyktäenulosa, Lichen scrofulosorum als Folge positiver perkutaner, meistens aber intrakutaner Tuberkulinproben beschrieben worden (142, 152).

Aus diesem Grunde muß die *Einverständniserklärung* der Eltern für die Durchführung von Tuberkulinproben eingeholt werden. Die üblichen Einverständniserklärungen zur BCG-Impfung enthalten auch einen Vermerk über das Einverständnis mit der Tuberkulinprüfung, die ja vor jeder BCG-Impfung bei Personen jenseits der Neugeborenenzeit durchzuführen werden muß (s. Vordruck in Richtlinien des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose).

Impftechnik

Als *Impfort* für die Tuberkuloseschutzimpfung bevorzugen wir den linken Oberarm und führen die intrakutane Bakterieninjektion in der Höhe des Trochanter major aus (Abb. 5). Eventuell später auftretende Narbenbildung stört in diesem Hautbereich nicht. Die Technik der intrakutanen Injektion ist S. 117 beschrieben.

Die *Saubereinigung der Haut* an der Injektionsstelle erfolgt mit 80%igem Äthylalkohol oder dem billigeren 60%igen Propylalkohol. Die *intrakutane Injektion* wird — wie oben besprochen — mit der sterilisierten 0,1 ccm graduerten 1 ccm Spritze ausgeführt.

Die *Injektionsdosis* beträgt 0,1 ccm sowohl bei Verwendung des frischen (= 0,05 mg BCG) wie des Trocken BCG der Behringwerke (= 0,1 mg BCG). Der letzte wird höher dosiert, da infolge der Gefrierdrying ein Verlust an vermehrungsfähigen Calmette-Bakterien von 30—50% eintritt. Bei Verwendung des frischen Impfstoffes ist nach Empfehlung des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose Neugeborenen und Säuglingen eine Doppelinjektion im Abstand von 2 cm ($2 \times 0,1$ ccm insges. 0,1 mg frische BCG) zu geben. Bei Verwendung des nach Vorschrift bereiteten BCG-Trockenimpfstoffes genügt nach unseren Erfahrungen für jedes Lebensalter die *einmalige Injektion* von 0,1 ccm.

Wie bei der oralen Impfung wurde die mehrmalige kurzzeitige *Wiederholung der intrakutanen BCG Impfung* empfohlen. Danach soll ein besserer Superinfektionsschutz gebildet werden (111). Ferner ist die *Einreibung* (Inunktion) von BCG in Linolin empfohlen worden (112). Wir haben auf diese Methoden verzichtet.

Verhalten der verimpften BCG und Reaktionen im Organismus

Die *Ausbreitung und Aufenthaltsdauer verimpfter BCG* wurde bakteriologisch und mit Hilfe markierter Bakterien studiert.

Aus Untersuchungen mit virulenten Tuberkelbakterien ist bekannt, daß bereits 1 Stunde nach der Injektion trotz Fixation des Injektionsherdes eine generalisierte Tuberkuloseinfektion entsteht. Daß auch die Generalisation der BCG in geringem Maße bereits wenige Stunden nach der intrakutanen Impfung eintritt, wissen wir aus eigenen Untersuchungen mit markierten Bakterien (12, 66).

Eine Woche nach der *oralen Impfung* sind die BCG in Lymphknoten des Mesenteriums nachzuweisen. In denen zunächst eine Vermehrung stattfindet, nach 8—10 Wochen vermindert sich ihre Zahl. Im Lymphknotengewebe waren sie aber noch nach 12 Wochen nachweisbar (104). Nach oraler Vakzination gelang Calmette der Bakteriennachweis im mesenterialen und mesenterialen Lymphknoten eines Kindes 6 Monate nach oraler BCG Applikation (106).

Nach *kutaner Impfung* schwanken die Angaben je nach untersuchter Spezies. Manchem Untersucher gelang es überhaupt nicht, verimpfte BCG aus Organen wieder herauszuzüchten (107). Beim Meerschweinchen betrug die längste Nachweisbarkeitsdauer 577 Tage, beim Farnhinde 14 Monate, beim Affen 160 Tage und beim Menschen 11 Monate. Nicht immer gelingt der kulturelle Bakteriennachweis, obwohl histologisch saurefeste Stäbchen gesehen wurden (108). Vielleicht handelt es sich hierbei um sogenannte latente Tuberkelbakterien.

Die *histologisch nachweisbare Gewebsreaktion* auf BCG ist ähnlich der auf virulente Tuberkelbakterien. Der BCG Injektion folgt bei gleichzeitiger Erweiterung der Hautkapillaren eine Leuko- und Phagozytenemwanderung. Nach 24 Stunden klingt die anfängliche Granulozytenreaktion langsam ab und Monozyten strömen ein. Ein Bakteriendepot durch Phagozytose und Abwanderung auf dem Lymphwege verringert ist mit Hilfe markierter Bakterien noch über Wochen am Injektionsherd nachweisbar (66). Die BCG hegen gehäuft sich anfangs noch vermehrend intrazellulär.

An der Injektionsstelle bildet sich in der zweiten Woche nach der Inokulation *Granulationsgewebe mit Epithel und Riesenellen*, von zunächst exsudativem Charakter aus. Es folgt eine zentrale Nekrose mit der Anheftung von Leukozyten (4, 114). Nach der BCG Impfung des tuberkulopositiven Individuums tritt das Kochsche Phänomen auf.

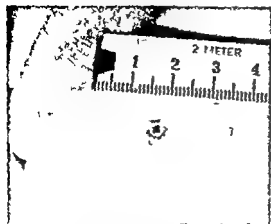


Abb 6 BCG Impfung 3 Mon
nach intrakutaner Injektion

Abb 7 Kleines Ulkus als Neben-
wirkung 4 1/2 Mon nach BCG
Impfung (Schulkind)

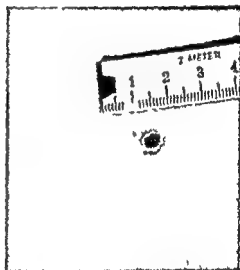


Abb 8 Großes Ulkus als Kom-
plikation 4 1/2 Mon nach BCG
Impfung (Schulkind)



Bei verschiedenzeitigen Untersuchungen kleiner *Hautstellen* aus den Impfstellen von Säuglingen konnten wir feststellen, daß am Injektionsort tuberkuloses Granulationsgewebe (künstlicher Primärherd) etwa bis zu 12 Monaten nach der BCG Impfung nachweisbar ist (115/90). Die spezifischen regionalen Lymphknotenveränderungen dürften im allgemeinen noch länger bestehen. Es wird also das *Bild des typischen tuberkulösen Primärkomplexes erzeugt*.

Die äußerlich kennbare Reaktion nach intrakutaner BCG Impfung

ist zunächst gering. Die Impfstelle bleibt meistens reaktionslos, manchmal tritt eine vorübergehende Rötung auf. In der Regel bildet sich hier 3—4 Wochen nach der Impfung ein kleines rotes Knötchen, das wieder verschwindet oder sich in 40—50% zu einer rothäulichen Infiltration entwickelt (Abb. 6). Diese kann über Wochen oder Monate bestehen, heilt aber ab oder zeigt später im Zentrum eine Einschmelzung. Dadurch kommt es zur mäßigen Absonderung, die nach einem Krusten- oder Schuppenstadium verschwindet. Die Narbenbildung ist in der Regel unauffällig. Sehr selten bei Säuglingen, aber bei der Hälfte älterer Kinder, besonders der Schulkinder, ist am Impfstort mit einer Geschwursbildung zu rechnen. Die regionalen Leistenlymphknoten können leicht anschwellen, nur ausnahmsweise kommt es hier zur Einschmelzung und Erweichung.

Nach der *Multipunktur* entstehen entsprechend der multiplen Hautstichelung 2 bis 4 Wochen nach der Impfung knötchenförmige Infiltrationen, die keine Tendenz zur Einschmelzung oder Ulzeration zeigen. Nur infolge zu tiefer Stichelung kommt es zur punktförmigen Blutung und später manchmal zum Zusammenfließen der Infiltrationen. Die Einzelinfiltrationen heilen normalerweise langsam ohne sichtbare Narbe ab (76).

Verträglichkeit, Nebenwirkungen und Komplikationen

Die kutane BCG Impfung führt — wie oben besprochen — zur Bildung eines tuberkulösen Primärkomplexes, der in der Regel komplikationslos abheilt, aber entsprechend der Eigenart tuberkulösen Gewebes auch zur Einschmelzung, Ulkus- und Narbenbildung führen kann.

Als *Nebenwirkung* bezeichnen wir knötchenförmige Infiltrationen mit Einschmelzung bis Erbsengröße, Ulkusbildung bis 0,5 cm Durchmesser bei Säuglingen, bis 1 cm bei älteren Kindern (Abb. 7) und vorübergehende Allgemeinreaktion des Impflings.

Zu den *Komplikationen* rechnen wir Ulkusbildung über 0,5 cm Durchmesser bei Säuglingen, über 1 cm bei älteren Impflingen (Abb. 8), Lymphknotenabszedierung und schädigende Organaffektion.

Nach unseren Erfahrungen bei über 10 000 BCG Impfungen (überwiegend Neugeborene) mit dem BCG-Impfstoff der Behringwerke können wir sagen, daß Nebenwirkungen nach der Impfung mit frischem Impfstoff in 3,7% nach Trockenimpfstoff in 2,4% vorkamen. Komplikationen traten in 0,3% auf.

Lymphknotenabszedierungen haben wir nie beobachtet. Anderwärts hat man häufiger Nebenwirkungen und Komplikationen gesehen.

Die Zahlen des Rheinischen Tuberkuloseausschusses mögen hier genannt sein weil sie sich vorwiegend auf ältere Kinder beziehen (76). Bei 26 620 sorgfältig geimpften und nachuntersuchten Schulkindern waren 10 Wochen nach der intrakutanen BCG Impfung bei 21% keine Lokalerscheinungen bei 32.7% ein typisches kleines Impfinfiltrat bei 54.3% ein Ulkus bis zu 1 cm Durchmesser und bei 10.9% ein Ulkus über 1 cm Durchmesser festzustellen (Lutterberg). Aus den früher von König u. Schule (116) im gleichen Gebiet durchgeführten Nachuntersuchungen wissen wir daß hierzulande die BCG Impfung im Schulalter relativ am häufigsten zu örtlichen Lokalerscheinungen führt jedenfalls wesentlich häufiger als im Säuglings und Erwachsenenalter. In der Schweiz liegt die Zahl der örtlichen Komplikationen bei 4 bis 14 jährigen Kindern mit weniger als 7% deutlich niedriger weitaus höher jedoch als wir sie nach der Neugeborenenimpfung beobachteten.

Kleine *Ulcera* heilen gewöhnlich spontan aus wenn mechanische Reize durch Kleiderscheuern und Kratzen vermieden werden und keine Impetiginisierung durch Sekundärinfektion eintritt. Die resultierende *Narbe* entspricht dem Hautdefekt, ver einzelt ist Keloid- und hypertrophische Gewebsbildung gesehen worden (122).

Die Spontanulzeration eines Impfherdes spricht nach unserer Auffassung nicht für eine schwache Tuberkulose-resistenz — sonst müßten ja gerade die Säuglinge mit Impfulzera reagieren — sondern eher für eine gute Abwehrbereitschaft des betreffenden Organismus.

Vorbereitend gegen das Auftreten von Komplikationen sind folgende Regeln zu beachten. Es dürfen nur tuberkulinnegative gesunde Personen geimpft werden. Eine ungleichmäßige Verteilung der Calmette Bakterien im Impfstoff ist durch Schütteln der Vakzine vor dem Aufziehen in die rite sterilisierte Spritze und durch unmittelbar danach erfolgende Impfung zu vermeiden. Nach vorschriftsmäßiger Säuberung der Haut muß der Impfstoff von geübter Hand unbedingt intrakutan injiziert werden. Kratzen und Scheuern an der Impfstelle sollten — evtl. durch Anlage eines trockenen Schutzverbandes — verhindert werden.

Eine Behandlung von Impfreaktionen der Haut ist nur bei Geschwürsbildung nötig. Wir bevorzugen den häufig zu wechselnden luftdurchlässigen trockenen Schnellverband Sulfonamid PAS oder INH Puder wurden empfohlen. mit lokaler Vigantol anwendung ist eine schnellere Reinigung und Demarkation des meistens durch Hautbakterien superinfizierten Ulkus gesehen worden. Zum Schutze der Haut kann der Wundrand mit Zinkpaste abgedeckt werden (103).

Chirurgische Eingriffe sind bis auf seltene Ausnahmen (Lymphknoteneinschmelzung) nicht indiziert. Geschwüre über 1 cm Durchmesser und sonstige Impfkomplikationen sollten dem zuständigen Gesundheitsamt unverzüglich gemeldet werden¹.

Da in gewissem Prozentsatz besonders bei Schulkindern eine Ulkusbildung nicht zu vermeiden ist wird für ältere Kinder und Erwachsene im Rheinland seit 1953 die Multipunktur am linken Oberschenkel mit gutem kosmetischem Erfolg zur BCG-Impfung empfohlen.

Die Lymphknotenbeteiligung gehört zum BCG Primärkomplex wenn sie äußerlich auch nur selten erkennbar ist. Verkasung der regionalen Lymphknoten kommt vor sie kann sich unter Kalkeinlagerung zurückbilden. In Frankreich, Holland und Danemark ist die Lymphknotenreaktion besonders bei Säuglingen beobachtet worden was keineswegs unseren Erfahrungen entspricht.

Nach der BCG Impfung durch Skarifikation rechnet man in Frankreich 1 Lymphknoteneinschmelzung auf 700 Impfungen nach oraler BCG Applikation ist das Verhältnis 1:2000 (119). Daclen und Saame gaben eine Lymphknotenverkasung auf 7400 BCG Impfungen bei Schulkindern an. Aus Holland berichtete man 4% Komplikationen mit Lymphknotenschwellungen und 2% Perforation. Die höchste Rate von 20—30% Lymphadenitis nach intradermaler BCG Impfung wird wohl aus Formosa berichtet (104).

In Dänemark wurde die Häufigkeit der Lymphadenitis in Abhängigkeit von der BCG-Dosis geprüft. Nach der intrakutanen Impfung mit 0.0375 mg BCG trat in 5% nach 0.075 mg BCG (dort übliche Impfdosis) in 10% und nach 0.15 mg BCG in 20% (!) Lymphknoteneinschmelzung mit Perforation ein. Solche Zahlen sind unter den hieszulande üblichen Impfbedingungen völlig unbekannt. Bei fehlerhafter Überdosierung von BCG-Impfstoff sind stärkere lokale Gewebserschmelzungen mit Lymphknotenabszedierungen beobachtet worden, die chirurgische Behandlung erforderten.

Die Ursache der anderenorts häufiger beobachteten Komplikationen ist wohl durch die Eigenart des Impfstoffes und durch konstitutionelle und altersbedingte Gewebsreaktion erklärbar.

Unterschiede der Impfstoffe sind durch verschiedene Zuchtungen der BCG (Nährboden), verschiedenzeitige Ernte der zur Impfstoffbereitung verwendeten BCG (Kulturalter) und verschiedene Impfstoffzubereitung und -dosierung kurz durch *quantitative und biologische Unterschiede der verschiedenen Impfstoffe* bedingt.

Krohn gelang es aus einer BCG-Kultur einen Stamm herauszuzüchten, der stärkere Lymphknotenverhärtung verursachte. Er stellte daraus einen Impfstoff her und impfte 3923 Personen. Bei 13% traten regionale Lymphknotenschwellungen auf gegen 0.4% in der Vergleichsgruppe, die den üblichen BCG Impfstoff erhalten hatte (120). Nach vergleichender Impfung mit französischen, dänischen und brasilianischen BCG soll der brasilianische Stamm am seltensten eine Lymphadenitis verursachen. Wir sind mit dem Göteborg Stamm durchaus zufrieden.

Nach der BCG Impfung kommt es zur Bakterienausbreitung in den Organismus. Demzufolge ist eine *Allgemeinreaktion* zu erwarten, wie sie ja schon in der später eintretenden Tuberkulinempfindlichkeit zum Ausdruck kommt. Postvaksinale Serum-Eiweißveränderungen im Sinne der Gammaglobulinvermehrung sind vier Wochen nach der Impfung gefunden worden (121). Wiederholt wurde von vorübergehenden Temperatursteigerungen nach der BCG Impfung berichtet, die freilich nach eigenen Erfahrungen außerordentlich selten vorkommen.

Organschaden

Bedeutsam sind jedoch die *ungünstigen komplizierenden Affektionen verschiedener Organe*.

Affektionen der Haut außer den bereits beschriebenen Einschmelzungen am Primärkomplex sind als lupusähnliche (lupoide) Hautveränderungen, aber auch als *Lupus vulgaris* beschrieben worden. Van Deijne gab kürzlich eine Übersicht über 14 seit 1946 beobachtete Lupusfälle in der Folge der BCG-Impfung, einmal im Anschluß an eine Masernerkrankung (119). In Schweden (Finsen Institut) sind von 1944 bis 1950 11 Fälle von postvakinalem *Lupus vulgaris* behandelt worden (122). Der Ablauf der Hauttuberkulose war meistens günstig. Wenn keine spontane Heilung eintrat, halfen Finsenbestrahlung oder Chemotherapie.

Außer verschiedenartigen Exanthemen (124–125) sind Tuberkulide der Haut (122–124) und Erythema nodosum nach BCG Impfung beobachtet worden, letztes aber woglich bei bereits tuberkulos infizierten Personen.

Affektionen am Auge sind in Form der Iris- und Konjunktivitis phlyktaenulosa beobachtet worden, die — wie das Erythema nodosum und die Pleuritis exsudativa — auch durch unspezifische Reize ausgelöst werden können. Ihr Auftreten nach der BCG-Impfung legt jedoch einen Zusammenhang damit nahe.

Schaden am Zentralnervensystem als Folge der BCG Impfung, sind wiederholt behauptet jedoch keineswegs bislang bewiesen worden. Klein chimdt beschreibt eine 5 Tage nach der BCG-Impfung aufgetretene Myelitis bei einem 11jährigen Mädchen. Hierzu äußerte er sich mit Keller und Pette gutachtlich dahingehend, daß der Zusammenhang mit der Impfung mangels entsprechender anderweitiger Erfahrung mit dem außergewöhnlichen Intervall zwischen Impfung und Erkrankung zwar nicht wahrscheinlich sei, andererseits aber auch nicht für ausgeschlossen erklärt werden könne. Auch über Poliomyelitis nach Tuberkuloseschutzimpfung ist vereinzelt berichtet worden (118).

Affektionen des Digestionstraktes sind durch mesenteriale Lymphknotenverkasung nach oraler BCG Impfung entstanden (141). Auch eine Exazerbation bereits tuberkulos veränderter Bauchlymphknoten wurde berichtet (118).

Affektionen der Lunge sind als BCG Impffolge in verschiedenen Formen bekannt geworden (127). Hilusverbreiterung, Vergrößerung der Hilus- und Paratracheallymphknoten, Morbus Benier-Boeck (129) und ein transitorischer der Miliartuberkulose ähnlicher Lungenrontgenbefund wurden beobachtet (131). Wissler konnte aber bei der Nachprüfung an eigenem Material keine auf die BCG Impfung zu beziehenden Hilusveränderungen feststellen (128). Larsen hält das Zusammentreffen Boeckscher Krankheit mit der BCG Impfung für zufällig (132).

Affektionen an Knochen und Gelenken sind im Ausland in Form von Mastoiditis (124) und anderen Knochenherden (143) so auch bei zwei in der Folge zu beschreibenden Todesfällen nach BCG Impfungen aufgetreten (135, 136).

Komplikationen mit Todesfolge

nach der BCG Impfung. Obwohl das Lubecker Unglück von 1930 nicht durch den BCG verursacht worden ist, soll es hier kurz erwähnt werden, da es zunächst auf eine Virulenzsteigerung des BCG zurückgeführt wurde (s. 12, 137).

201 Neugeborenen wurde eine — wie sich später sicher nachweisen ließ — mit humanen Tuberkelbakterien verunreinigte BCG Aufschwemmung oral verabfolgt. 72 Kinder verstarben an Tuberkulose.

Solche Unglücksfälle können nach menschlichem Ermessen heute nicht mehr eintreten, da die den BCG Impfstoff herstellenden Laboratorien streng isoliert arbeiten und der BCG Impfstoff nicht nur vom Hersteller laufend kontrolliert, sondern auch staatlich überwacht wird (138).

Ebenfalls aus der Anfangszeit der BCG Impfung stammen zwei Berichte aus Ungarn und Chile über einige BCG Impfungen mit Krankheits- und Todesfolge. Da an beiden Orten je einmal nach der Autopsie für Meerschweinchen bzw. Kaninchen pathogene Tuberkelbakterien aus Organmaterial heraus gezüchtet wurden, dürfte es sich in diesen Fällen nicht um eine BCG Tuberkulose gehandelt haben.

Selbstverständlich sind nach der Vorstellung „post hoc ergo propter hoc“ immer wieder Tuberkuloseerkrankungen auf die früher durchgeführte BCG Impfung bezogen worden, ohne daß ein Beweis meistens jedoch der Gegenbeweis zu erbringen war. Noch vor wenigen Jahren konnte von der absoluten Gefährlosigkeit der BCG Impfung gesprochen werden, das ist heute auf Grund der Beobachtung von 4 Todesfällen in der Folge der Impfung nicht mehr möglich. Solche ungünstigen Impfkomplicationen sind aber so selten, daß van Densen (119) auch jetzt noch sagt, daß die BCG Impfung unter allen vorgeschriebenen Schutzimpfprozeduren diejenige ist, die am wenigsten etwaige unangenehme oder pathologische Folgen verursacht.

Die 1. Mitteilung eines Todesfalles durch BCG Impfung kam 1951 aus Schweden (133) 6 Monate nach der intrakutanen Neugeborenenimpfung am linken Oberschenkel entwickelte sich eine Inguinallymphknotenschwellung die nach Inzision ulzerierte. Die Tuberkulinprobe fiel negativ aus WaR — wahrscheinlich unspezifisch — positiv. Wegen starken Fiebers und zunehmender Kachexie wurden Antibiotika gegeben. Trotzdem entwickelten sich weitere Lymphknotenschwellungen und das Kind verstarb 15 Monate alt. Nach bakteriologischer und tierexperimenteller Prüfung handelte es sich bei den gefundenen saurefesten Bakterien wahrscheinlich um BCG.

Die 2. Mitteilung stammt aus Dänemark (134). Ein 7-jähriger Junge 1950 am Oberarm BCG-geimpft bekam einen Monat danach eine Axillarlymphknotenanschwellung, der weitere Lymphknotenanschwellungen folgten. Auch hier blieb die Streptomycin- und INH Behandlung ohne Erfolg und das Kind starb 2 Jahre nach der Impfung. Die bakteriologische Untersuchung sprach für das Vorliegen einer BCG-Infektion.

Der 3. Fall betraf einen 19-jährigen Mann aus Norwegen (135) der 10 Monate nach der BCG-Impfung mit Multipunktion am rechten Oberarm eine Lymphknotenentzündung in der rechten Achselhöhle und später Handgelenksschwellungen und multiple Abszeßbildungen erlitt. Die Streptomycin- und PAS Behandlung blieb ohne Erfolg, er starb 5 1/2 Jahre nach der BCG-Impfung. Auch hier verhielten sich die Erreger wie BCG.

Die 4. Beobachtung stammt wiederum aus Schweden (136). Bei einem bald nach der Geburt BCG-geimpften Kinde entwickelten sich im Alter von 6 Monaten Leistenlymphknotenschwellungen und später Lungeninfiltrate. Es wurden auch hier saurefeste Bakterien gefunden, die sich wie BCG verhielten. Die Antibiotikabehandlung blieb erfolglos, das Kind verstarb mit 8 Monaten.

Auffällig an den 4 berichteten Todesfällen ist, daß 3 von ihnen tuberkulinnegativ reagierten und daß bei allen histologisch ein für Tuberkulose atypischer Gewebsbefund erhoben wurde. Bemerkenswert ist weiterhin, daß die Behandlung mit Streptomycin, PAS und INH versagte, obwohl keine Bakterienresistenz nachgewiesen wurde. Daher wird mit Recht von manchen Autoren angezweifelt, daß Erkrankung und Tod durch eine BCG-Tuberkulose verursacht waren. Die mitgeteilten Beobachtungen müssen aber doch bis zum Beweis einer anderen Ursache als Folge der BCG Impfung bei abnorm veranlagten und reagierenden Individuen aufgefaßt werden. Selbstverständlich geht es nicht an, nunmehr alle möglichen Tuberkulosen nach BCG-Impfung als Impfkomplication aufzufassen. In jedem Falle solcher Komplicationen ist die gründliche histologische und bakteriologische Untersuchung in einem Speziallaboratorium erforderlich.

Die 4 mitgeteilten Todesfälle dürfen auf weit über 100 Millionen BCG Impfungen betrachtet, nicht überbewertet werden. Sie erlauben jedoch nicht mehr von der BCG-Impfung als einer absolut ungefährlichen Maßnahme zu sprechen, obwohl sie in der Regel tatsächlich gefahrlos ist.

Ergebnisse der BCG-Impfung beim Menschen

Die Tuberkulinumversion

Der eingetretene Impferfolg zeigt sich in der auftretenden Tuberkulin bzw. Tuberkelbakterienallergie des Impflings. Wir dürfen nach unseren Tierversuchen annehmen, daß der Superinfektionsschutz infolge primärer Tuberkuloseinfektion sogar später schwindet als die Tuberkulinempfindlichkeit. Danach ist mit Recht zu folgern

daß der Superinfektionsschutz nach der Tuberkuloseschutzimpfung mindestens so lange besteht wie die Tuberkulin oder BCG Probe positiv ausfallen

Der Grad der Tuberkulinempfindlichkeit sagt nichts über die Höhe des Schutzes aus

Virulent infizierte jüngere Individuen pflügen — solange eine aktive Tuberkulose besteht — auf geringe Dosen Tuberkulin zu reagieren. Eine Ausnahme bilden — abgesehen von der präallergischen Zeitspanne oder von den mit Tuberkulin desensibilisierten Personen — kachektische Patienten solche mit Meningitis tuberculosa Miliar und Abdominaltuberkulose. Bekannt ist auch eine vorübergehend verminderte Tuberkulinempfindlichkeit durch andere Infektionskrankheiten (Masern Keuchhusten u. a.)

Nach oraler BCG Impfung soll eine Immunität ohne Tuberkulinempfindlichkeit eintreten können was jedoch noch nicht bewiesen ist

Die Nachuntersuchung nach der BCG Impfung wird 3—4 Monate post vaccinationem durch die Inspektion von Impfstelle und regionalen Lymphknoten durch Befragen nach Nebenwirkungen und durch die Tuberkulinprüfung durchgeführt. Sie ist für tuberkuloseexponierte Impflinge zu fordern

Wegen der hohen Tuberkulinkonversionsrate nach BCG Impfung haben wir bei komplikationslos ablaufender Impfreaktion auf die Tuberkulinnachkontrolle verzichtet. Eine Ausnahme hiervon bilden jedoch jene Kinder die in Tuberkulosekontakt leben sowie Erwachsene die in Kasernengemeinschaften wohnen oder jene die im Gesundheitsdienst tätig sind. Hier sind jährliche Nachkontrollen zweckmäßig solange die Gefährdung besteht

Die Prüfung der Tuberkulinempfindlichkeit geschieht wie S 118 beschrieben. Bei negativer Pflaster oder Perikutanprobe kann bei BCG geimpften Säuglingen und Kleinkindern sofort die intrakutane Tuberkulinprobe mit 100 TE (1 : 100) bei Schulkindern und Erwachsenen mit 50 TE (1 : 200) Alt-Tuberkulin angelegt werden. Nach negativem Ausfall ist die Prüfung mit 1 : 10 verdünntem Tuberkulin (1000 TE) bzw. der BCG Test anzusetzen bevor die Wiederimpfung erfolgen kann

Trotz negativer Tuberkulinprobe kann eine Tuberkelbakterienallergie vorhanden sein die mit der Bakterienprobe festzustellen ist

BCG-Test

Es gibt verschiedene Methoden mit lebenden und mit abgetöteten BCG. Mit lebenden BCG sollte nur die Allergie nach Schutzimpfung geprüft werden

Ustedt macht am Unterarm zwei Stichelungen mit einer Nadel die erste zur Kontrolle und die zweite durch einen Tropfen frischer BCG-Vakzine die 20 mg BCG ccm enthält. Die Ablesung erfolgt am 4. und 15. Tag. Bei positiver Reaktion zeigt sich an der Punktionsstelle eine Papel von 1—8 mm Durchmesser an der Kontrollstelle erfolgt keine Entzündung

Andere Autoren (Frappier, Sohier u. a.) bevorzugen die Skarifikationsprobe mit lebenden oder auch hitzegetöteten BCG. Janc, Felberg, Fourcstier u. a. injizieren die Bakterien intrakutan

Wir führen den intrakutanen BCG Test folgendermaßen durch: Verdünnung des BCG Impfstoffes (Behringwerke) zur Intrakutanimpfung (0,5 mg/ccm; 1 : 20 mit steriler physiologischer Kochsalzlösung). Abtöten der BCG im kochenden Wasserbad (1 Std.). Injektion von 0,1 ccm intrakutan. Ablesung nach 72 Std. Die Reaktion ist von Infiltration und Rötung ab 5 mm als positiv zu werten. Im Zweifelsfalle Nachkontrolle am 7 Tage nach Anlage der Probe. Bei positiver Reaktion zeigt dann die Testreaktion mindestens noch einen Durchmesser von 3 mm.

Soll der BCG Test zur Prüfung der Impfallergie mit lebenden BCG durchgeführt werden so ist der zur Intrakutanimpfung gebräuchliche Impfstoff hundertfach zu verdünnen. Fine

Woche bis wenige Monate dauernde Tuberkulnempfindlichkeit kann als Folge des BCG-Tests eintreten.

Die Nachtestung BCG Geimpfter allein durch den BCG Test schätzen wir nicht da ja beim Hauptteil der Geimpften die einfachere Perkutanprobe jahrelang positiv ausfällt. Folgendes Vorgehen ist bei BCG Impfungen empfehlenswert: Vorprobe nach negativem Ausfall BCG-Test.

Die Tuberkulnempfindlichkeit infolge BCG-Impfung tritt nach den meisten Berichten und eigenen Erfahrungen bei über 90% der kutan geimpften Personen ein. Nach oraler BCG Impfung ist der Prozentsatz geringer.

Die Dauer der Tuberkulinallergie nach BCG Impfung beträgt nach Lutterberg (5) bei 95,8% der Nachgetesteten 6—7 Jahre und kann, wie Anderson u. Belfrage (144) mitteilten 10 Jahre lang anhalten.

Die langanhaltende Tuberkulnempfindlichkeit steht im Gegensatz zur rasigen Ausheilung des Impfherdes 1 Jahr nach der BCG-Impfung (90, 115). Wir glauben aufgrund der von uns nachgewiesenen BCG-Streuung in den Organismus annehmen zu dürfen daß die Tuberkulinreaktion zunächst durch die in Haut, Lymphknoten und Organen liegenden BCG unterhalten wird, das Vorkommen latenter Tuberkelbakterien ist bei virulent infizierten Personen ja erwiesen (145). Allerdings glauben wir nicht daß eine über 10 Jahre anhaltende Tuberkulnempfindlichkeit allein durch latente Calmette Bakterien verursacht sondern durch virulente Superinfektionen erhalten wird. Das kann zumindest für den Personenkreis gelten der auch ohne BCG-Impfung durch natürliche virulente Infektion im Laufe der Jahre infiziert wird und demzufolge tuberkulinpositiv reagiert. Wird die Möglichkeit der virulenten Superinfektion ausgeschlossen wie es Wasz Hockert (146) bei Anstaltspatienten studieren konnte so reagierten nach 2 Jahren nur noch 84% und 3½ Jahre nach der Impfung etwa 70% der BCG Impflinge tuberkulinpositiv.

Der Beweis eines Impfschutzes

nach der BCG-Impfung ist tierexperimentell geführt worden. Der Tierversuch zeigte aber auch bereits die Grenzen des Superinfektionsschutzes auf.

Nach massiver Infektion die allerdings nicht mit der üblichen natürlichen „infectio minima“ des Menschen verglichen werden kann, ist kein Impfschutz mehr erkennbar. Der Superinfektionsschutz wird im resistenzlosen Organismus fast immer durchbrochen, wie der verzögerte Tuberkuloseletzt der resistenzlosen kleinen Laboratoriumstiere zeigt. Hierdurch wird die Bedeutung der natürlichen Resistenzen unterstrichen. Der Mensch besitzt aber bis auf sehr seltene Ausnahmen eine individuell ausgeprägte natürliche Tuberkulose-resistenz, so daß die Ergebnisse des Tierversuches letztlich nichts über den erzielbaren Schutz der BCG-Impfung beim Menschen aussagen können.

Hierzu sind Vergleichsuntersuchungen von geimpften und nicht geimpften Personen heranzuziehen. Studien die bei tuberkuloseexponierten geimpften und nicht geimpften Menschen durchgeführt wurden erscheinen uns zur Prüfung des BCG Impfschutzes beim Menschen besonders geeignet. Impfungen und Kontrollen müssen hinsichtlich Rasse, Geschlecht, Alter, Lebensbedingungen und tuberkulöser Durchseuchung vergleichbar sein (Cattel 147). Aus diesem Grunde sind nur wenige Mitteilungen zur Beurteilung der BCG-Impfung brauchbar.

Impfschutz bei bekannter Tuberkuloseexposition

Nur einmal ist in Wien durch Inokulation virulenter Tuberkelbakterien an zwei geburts traumatisch geschädigten idiotischen Kindern von 4 und 14 Monaten die Wirkung der 3½ bzw 4½ Monate vorher subkutan durchgeführten BCG Impfung geprüft worden. Beide Kinder überstanden die durch Skarifikation vorgenommene virulente humane Infektion ohne Erkrankung während ein nicht geimpftes 19 Monate altes Kontrollkind einen typischen Primärkomplex mit fistelnder Lymphadenitis bekam (148).

Ein natürliches Experiment wurde durch die Untersuchungen von Hyge (149) aus gewertet

1942 wurden bei einer Schuluntersuchung in einem dänischen Pensionat 200 tuberkulinnegative und 133 tuberkulinpositive Schülerinnen festgestellt 144 der tuberkulinnegativen wurden BCG geimpft Ende desselben Jahres befanden sich in der selben Schule 368 Schülerinnen davon reagierten 105 tuberkulinnegativ 133 nach BCG Impfung tuberkulinpositiv und 180 durch natürliche Infektion tuberkulinpositiv Anfang 1943 trat in der Schule eine Tuberkuloseendemie auf Als Infektionsquelle wurde eine tuberkulose Lehrerin erkannt die 2 Monate lang in einer als Luftschutzraum hergerichteten Klasse unterrichtet hatte 70 der kurz zuvor noch tuberkulin negativen Schülerinnen reagierten nunmehr positiv Die exakten Nachuntersuchungen des Kollektivs wurden 5 Jahre später von Hyge ausgewertet

Unter 108 BCG vakzierten und exponierten Schülerinnen traten 2 Fälle kaver noser Lungentuberkulose auf die übrigen blieben gesund Von 105 schon vor der möglichen Infektion tuberkulinpositiven und exponierten Schülerinnen erkrankten 4 mit geringfügiger Lungentuberkulose Dagegen bekamen von 105 vorher tuberkulin negativen Schülerinnen von denen 94 der Infektion ausgesetzt waren 8 ein Erythema nodosum 10 eine exsudative Pleuritis je 1 eine Perikarditis oder Peritonitis bei 36 wurde eine primäre Lungentuberkulose festgestellt Ein Mädchen verstarb mit generalisierter Tuberkulose und 11 bekamen postprimäre Lungenveränderungen

Nach 12jähriger Beobachtung der damaligen Schülerinnen und fortlaufender Röntgenkontrolle gab Hyge 1956 wieder einen Bericht Eine der trotz BCG Impfung an Lungentuberkulose mit Kavernenbildung erkrankten Schülerinnen war nach 4 Jahren ausgeheilt die zweite zur Berichtszeit noch in Behandlung alle anderen blieben gesund 3 mußten revakziniert werden Von den 105 nicht geimpften der bereits tuberkulinpositiven Schülerinnen hatten 6 Monate bis 12 Jahre nach der Exposition 9 eine postprimäre Tuberkulose durchgemacht Bei den ehemals nicht geimpften tuberkulin negativen Schülerinnen von denen 36 der 94 exponierten eine pulmonale Infektion bekommen hatten waren indessen 14 postprimäre Tuberkuloseformen aufgetreten Das sind 7mal mehr als in der Gruppe der BCG Impflinge

Das Ergebnis wird so gedeutet daß die BCG Impfung nicht nur einen Schutz gegen die primäre Infektion und deren unmittelbare Folgen sondern auch gegen die sich daraus entwickelnde späte postprimäre Tuberkulose verleiht

Von anderen Autoren — so auch von Wallgren (8) — wird ein Impfschutz gegen die späte postprimäre Tuberkulose nicht anerkannt, da man nicht annehmen koame daß die BCG Impfung einen besseren Schutz gebe als die virulente Primärinfektion, die ja auch in der hier besprochenen tuberkulinpositiven Vergleichsgruppe vor der tertiären Tuberkuloseform nicht geschützt hatte Wenn man mit Dahlstrom (151) annimmt, daß die späte postprimäre Tuberkulose häufig endogen durch Exazerbation alter postprimärer Frühstreuungen erfolgt (die logischerweise bei virulent Primärinfizierten in stärkerer Ausdehnung vorhanden sein

konnten als bei den BCG Vakzinierten) so wäre ein Schutz doch denkbar. Er hat sich jedoch trotz der schonen Soldatenuntersuchungen *Dahlströms* bislang nicht beweisen lassen.

Ein ähnliches *Schülerexperiment* wurde von *Henkel* beobachtet. In einer Schulklasse waren 19 Schüler ein halbes Jahr nach der BCG Impfung gleichzeitig mit 19 nichtgeimpften tuberkulinnegativen Klassenkameraden der Tuberkuloseinfektion durch einen 13jährigen Mitschüler ausgesetzt. Bei der Schuluntersuchung reagierten alle vorher tuberkulinnegativen Schüler positiv und 10 davon waren an einer Primärinfektion erkrankt. Dagegen blieben die BCG geimpften Mitschüler nach $\frac{1}{4}$ jähriger Beobachtung gesund.

Eine Studie über den *Impfschutz bei Säuglingen aus Tuberkulosemilieu* wurde von *Rosenthal* in Chicago durchgeführt. Die intradomizilare Infektionsquelle wurde durch Sputum und Röntgenbeurteilung kontrolliert.

Hatte die Mutter eine ansteckungsfähige Tuberkulose, so wurde ihr Neugeborenes post partum 3 Monate lang isoliert, danach BCG-geimpft und durchschnittlich 8 Wochen später nach Hause entlassen. War der Vater krank, so wurde das Kind bald nach der Geburt geimpft, ebenfalls 8 Wochen isoliert und nach positiver Tuberkulinreaktion nach Hause entlassen.

Die Kinder wurden halbjährlich durch Tuberkulinprobe und Röntgenuntersuchung kontrolliert. Die beobachteten Kinder aus Tuberkulosemilieu unter Berücksichtigung gleichartiger Verteilung der Schweregrade von Infektions- und Lebensbedingungen in zwei Gruppen aufgeteilt. 139 wurden durch Multipunktur BCG-geimpft, 128 ebenso exponierte neugeborene Kinder blieben als Kontrollen ungeimpft.

Alle Säuglinge reagierten nach der BCG-Impfung tuberkulinpositiv und blieben während $\frac{5}{4}$ jähriger Beobachtung. In dieser Zeit wurden 57,6% der vorher tuberkulinnegativen Kontrollen tuberkulinpositiv, damit ist die Stärke der Exposition gekennzeichnet.

Das *Gesamtergebnis* stützt sich auf kleine, aber bemerkenswerte Zahlen. 1 geimpftes Kind bekam ein schnell verkalkendes Infiltrat, bei 2 anderen Kindern wurden ohne Erkrankung Kalkherde in der Lunge nachgewiesen. Dagegen erwarben 8 der Kontrollkinder eine Tuberkulose, 4 davon benötigten Krankenhausbehandlung, von denen 3 verstarben.

Einen Impfschutz läßt auch die Feststellung von *Dannenbaum* aus Braunschweig (150) erkennen, daß bei regelmäßiger Kontrolle von 248 BCG-geimpften Säuglingen keiner erkrankte, obwohl keine Vergleichszahlen von tuberkulinnegativen, nicht geimpften Kontrollen vorliegen. Es ist aber unwahrscheinlich, daß dieser Erfolg allein auf hygienische Maßnahmen zurückzuführen ist.

Bedeutungsvoll erscheint uns das Ergebnis von *Nachuntersuchungen bei Kindern aus Tuberkulosemilieu*, die *Genz* 1955/1956 in Berlin durchführte. Die Säuglinge stammten aus Wohngemeinschaften, in denen ein ansteckungsfähiger Tuberkulosekranker lebte. Sie wurden zwecks Isolierung und BCG Impfung in die Klinik aufgenommen und erst nach eingetretener Tuberkulinallergie nach Hause entlassen. Von 706 Kindern konnten $1\frac{1}{2}$ bis $7\frac{1}{4}$ Jahre nach erfolgter BCG Impfung 649 nachuntersucht werden. Bei 10 fand sich eine einwandfreie Tuberkulose, von denen 5 einer stationären Behandlung zugeführt werden mußten. 12 Impflinge wurden als Verdachtsfälle registriert und bei 627 waren trotz erheblicher Exposition keine Anzeichen einer tuberkulösen Superinfektion gegeben. (156)

Eine zahlenmäßig kleinere Kontrollgruppe von 289 nicht geimpften Geschwistern ist aus den Kindern derselben Familien als Vergleichsgruppe dagegestellt worden. 38 davon wurden tuberkulinempfindlich ohne daß eine Erkrankung nachweisbar war 136 (!) erkrankten jedoch an Tuberkulose 11 davon an einer tuberkulösen Meningitis der 5 Kinder erlagen Als eindrucksvolles Gesamtergebnis ist festzuhalten daß in den selben Familien jedes 11 der nicht geimpften exponierten Kinder dagegen nur jedes 29 der BCG-geimpften an einer Tuberkulose erkrankte

Impfschutz in Gemeinschaften ohne bekannte Infektionsquelle

Von den aus dem In- und Ausland in größerer Anzahl vorliegenden Nachuntersuchungen BCG geimpfter Kinder und Erwachsener in verschiedenen Alters- und Berufsgruppen sollen nur wenige herausgegriffen werden die einen Superinfektionsschutz durch die BCG Impfung nachweisen können

Zunächst sind die beachtenswerten Untersuchungen von Aronson u. Mitarb. (157) zu nennen In 5 verschiedenen Distrikten der Vereinigten Staaten wurden 1936—1937 1551 Indianer im Alter unter 1 bis 19 Jahren BCG geimpft und im Vergleich zu 1457 gleichaltrigen tuberkulinnegativen und nicht geimpften Personen 9—11 Jahre lang durch jährliche Tuberkulin- und Röntgenkontrollen verfolgt Die tuberkulinnegativen Kontrollen hatten anstatt BCG Impfstoff physiologische Kochsalzlosung als Leerinjektion intrakutan erhalten Bei der Impfung wurden 0.1 bzw. 0.15 mg BCG intrakutan injiziert Die Ergebnisse der Röntgenkontrollen sind in der folgenden Tabelle 4 nach den Angaben von Stein und Aronson auszugsweise zusammengestellt

Tabelle 4 Lungentuberkulose nach Röntgenbefunden von Stein und Aronson bei BCG geimpften und tuberkulinnegativen leergeimpften Indianern (kontrollen)

Art der Lungentuberkulose	BCG-Gruppe		kontrollen	
	Zahl	%	Zahl	%
Primartuberkulose	40	2.60	141	9.72
Miliartuberkulose	0	0	10	0.68
Pleuritis	10	0.65	33	2.28
Verkalkung	84	5.45	82	5.60
Verdacht auf Primartuberkulose	16	1.04	27	1.86
Verdacht auf Reinfektion	16	1.04	25	1.72
ohne Lungenbefund	1284	83.32	998	68.60

Die Fortführung der Morbiditätsstudie über 9—11 Jahre läßt den Unterschied in der Häufigkeit von Lungentuberkulose zwischen geimpften und nicht geimpften Kontrollen bis zu 9 Jahren nach der Schutzimpfung deutlich erkennen Im 10. und 11. Jahr war die Zahl der Nachkontrollen relativ gering Eine Kurvendarstellung der Häufigkeit röntgenologisch festgestellter Lungenerkrankungen in den einzelnen Beobachtungsjahren entnehmen wir der oben genannten Arbeit (Abb. 9) Dazu ist zu sagen daß sich der Unterschied am stärksten in der Häufigkeit der Primartuberkulose zeigt Auch der sogenannte Reinfektionstyp soll bei den BCG Geimpften wesentlich seltener vorkommen als bei den Kontrollen ebenfalls die tuberkulöse Pleuritis Die Sterblichkeit an Tuberkulose war bei den geimpften gegenüber den nicht geimpften Personen im Verhältnis 1 : 7 reduziert

Als weiterer Beitrag zur Feststellung des Morbiditäts und Mortalitätsverhältnisses zwischen BCG geimpften und tuberkulinnegativen nicht geimpften Menschen sind die Untersuchungen von Heimbeck aus Norwegen zu nennen. Er impfte 1927 Schwesternschülerinnen anfangs subkutan, später intrakutan mit Calmette Bakterien und gab nach 20jähriger Beobachtungszeit einen abschließenden Bericht. Die Tuberkulose morbidität und die Mortalität waren auch hier bei den BCG-geimpften 0 bis 7fach niedriger als bei den nicht geimpften tuberkulinnegativen erwartungsgemäß nicht gegenüber den von Anfang an tuberkulin positiven Schwestern.

Ein ebenfalls günstiges Ergebnis der BCG Impfung läßt die in London vom Medical Research Council durchgeführte Versuchsserie bei 14 bis 15jährigen vor der Schulentlassung stehenden Schülern erkennen, die wir Seite 111 beschrieben haben.

Abschließend soll noch die Soldatenstatistik von Dahlstrom und Difs (159 160) genannt sein, da sie von einem recht einheitlichen und gut kontrollierten Kollektiv gewonnen werden konnte. Die beiden Autoren studierten und verglichen die Tuberkulosemorbidität und Letalität zwischen einer Gruppe von 36 235 freiwillig geimpften und 25 239 zur Kontrolle dienenden tuberkulinnegativen schwedischen Soldaten.

In den ersten 5 Monaten nach der Impfung trat die Primärtuberkulose bei den nichtgeimpften Soldaten 7mal häufiger auf als bei den geimpften. Für die Pleuritis tuberculosa war das Verhältnis 8 : 1. Auch nach mehr als einem Jahr war das günstigere Morbiditätsverhältnis bei den Geimpften deutlich. Sogar die Anzahl postprimärer Lungentuberkulosen wurde im Verhältnis 1 : 3,6 reduziert.

Beachtenswert erscheinen auch in dieser Mitteilung die geringeren Zahlen an Meningitis und Miliartuberkulose: in 3 Fällen (0,08%) bei den Geimpften und in 13 Fällen (0,52%) bei den nicht geimpften Kontrollen. Hinzuzufügen ist, daß in 2 Fällen die Tuberkuloseinfektion sicher im 3. Fall fraglich vor Eintreten des Impfschutzes erfolgte. Die Tuberkulosesterblichkeit betrug bei den BCG Geimpften 0,50% bei den Nichtgeimpften 1,51%.

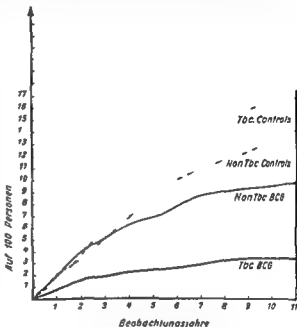


Abb. 9 Lungentuberkulose bei BCG geimpften und nicht geimpften Indianern (Aronson)

Als *positives Ergebnis* kann aus den vorliegenden Mitteilungen entnommen werden daß die Häufigkeit der Primärinfektion und die frühen postprimären Tuberkuloseformen durch die BCG Impfung deutlich zu reduzieren sind

Die negativen Urteile

über die BCG Impfung wie die Tuberkuloseschutzimpfung überhaupt werden verschiedenartig — häufig allerdings ohne eigene Untersuchungen dazu — begründet

Zunächst werden *Zweifel an Bestand oder Bedeutung eines erworbenen Schutzes* durch die BCG Impfung geäußert oder ein Impfschutz überhaupt geleugnet. Zu diesem Zwecke wird darauf hingewiesen daß im Tierexperiment Tiere mit geringer natürlicher Resistenz trotz BCG Impfung der virulenten Tuberkuloseinfektion erliegen

Wir haben bereits in der Besprechung der Tierversuche hervorgehoben daß die Tuberkuloseschutzimpfung eine Hemmung der Bakterien und Tuberkuloseausbreitung bewirkt, ein absoluter Schutz jedoch nicht zu erreichen oder zu erwarten ist. Der zu vermittelnde Impfschutz kann die natürliche Resistenz eines Individuums nur ergänzen und damit zur Eindämmung oder auch Überwindung der Infektion beitragen

Die Resistenz des Menschen kann jedoch konstitutionell bedingt relativ niedrig sein und unterliegt dispositionellen Schwankungen, die nicht vorauszusehen sind. Bei niedriger oder erniedrigter natürlicher Abwehrfähigkeit wie bei starker Exposition kann der zusätzliche Impfschutz wirksam werden und große Bedeutung erlangen. Das ist durch die vorliegenden Nachuntersuchungen an tuberkulosegefährdeten Personen nachweisbar.

Es ist niemals behauptet worden daß man durch die Tuberkuloseschutzimpfung auf andere wirksame Maßnahmen der Tuberkulosebekämpfung verzichten könne. Eine Gefahr darin zu sehen daß durch Überbewertung der Impfung auf die bewährten Maßnahmen der Tuberkulosebekämpfung verzichtet werden könnte, widerspricht den praktischen Erfahrungen.

An der erfolgreichen *Bekämpfung der Tuberkulosemortalität in Schweden* sind nach Wallgren (8) folgende Faktoren beteiligt:

- 1 die Erhöhung der Resistenz durch biologische und sozialhygienische Bedingungen
- 2 die Verzögerung des Infektionstermins in ein höheres Alter durch Verminderung der Infektionsquellen und Aufklärung der Bevölkerung
- 3 durch frühere Diagnose und Behandlung der Erkrankung
- 4 durch wirksamere Therapie
- 5 durch die BCG Impfung

In Schweden wurden also BCG-Massenimpfungen bei gleichzeitigem Einsatz aller Bekämpfungsmaßnahmen durchgeführt.

Die zitierten Untersuchungen werden wegen zu kleiner Zahl der Impflinge und wegen des dadurch geringen Aussagewertes kritisiert. Da die günstigen Ergebnisse jedoch wiederholt statistisch eindeutig zum Ausdruck kommen, ist es unbillig, ihren Wert zu negieren. Die sauber belegten Ergebnisse der BCG Impfung bei Indianern sind auch nicht damit abzutun, daß sie wegen geringerer Tuberkuloseresistenz der Indianer nicht für Weiße gelten können, denn der BCG Impfschutz ist doch zumindest für die Indianer *bewiesen* worden¹.

Gegen die zitierten Untersuchungen die eine Schutzwirkung der BCG Impfung nachweisen wird immer wieder die Mitteilung von *Levine u Sacket* (161) genannt. Die Autoren benutzten 1946 über zwei Vergleichsgruppen BCG geimpfter und nicht geimpfter Säuglinge in New York (über 500) die sie 5 Jahre lang kontrollierten. Die Sterblichkeit an Tuberkulose war in beiden Gruppen etwa gleich groß 14 bzw 151%. Die Untersuchungen sind aber hinsichtlich der Beurteilung des Impfschutzes wertlos da die Kinder ohne die notwendige Isolierung vor und nach der Impfung (118) direkt in ein Tuberkulosemilieu zurückgegeben wurden. Über die Morbidität in beiden Gruppen wurden leider keine Angaben gemacht (weitere Diskussion s [42]).

Ein imponierendes Argument gegen die BCG-Impfung liegt in dem Hinweis daß die Tuberkulosesterblichkeit in den USA genauso zurückgegangen sei wie in Skandinavien wo man in großem Umfang BCG geimpft hat (*Myers*). *Van Deinse* hat dagegenggehalten daß dies wohl für die Tuberkulosemortalität jedoch nicht für die Morbidität zutreffen kann.

Wenn *Myers* (162) aus seinen Erfahrungen etwa 3% primäre und postprimäre Tuberkulosen 97% späteren Tuberkuloseformen gegenüberstellt gegen die mit der BCG-Impfung kein Schutz zu erzielen sei so ist dann kein Argument gegen die BCG Impfung zu erkennen denn in den 3% sind ja keine gefährlichen Kinderinfektionen enthalten gegen die ein Schutz unbedingt anzustreben ist. Im übrigen ist noch nicht geklärt ob die BCG Impfung gegen die späte postprimäre Tuberkulose wirksam ist.

Gar nicht verständlich ist aber *Myers* globales negatives Urteil über die BCG Impfung nachdem er in Minnesota allein durch die klassischen Maßnahmen der Tuberkulosebekämpfung gute Erfolge erzielte. Nicht überall auf der Welt sind die hygienischen Maßnahmen so schnell und wirksam durchführbar wie es glücklicherweise in den USA und manchen anderen Staaten gelang. Im Nachkriegseuropa (außer Skandinavien) entsprach der Tuberkulosedurchseuchungsgrad etwa dem in den USA vor 25 Jahren! Selbstverständlich sollten auch in Europa alle Maßnahmen zur Tuberkulosebekämpfung ausgebaut und eingesetzt werden.

Man vergesse auch nicht daß 1955 die Zahl der offenen Tuberkulosen in Indien auf 2½ Millionen geschätzt wurde und daß dort 3% der Bevölkerung an Tuberkulose sterben (1) mit anderen Worten daß in solchen Gebieten jede Waffe gegen die Tuberkulose eingesetzt werden muß.

Als weiteres Gegenargument wird die *Gefährlichkeit der BCG Impfung* genannt. Hierzu wird auf die Ergebnisse der Dissoziationsversuche und auf die *Pathogenität* des BCG für den Goldhamster hingewiesen. Während die Deutung der zitierten Versuchsergebnisse als widerlegt gelten kann ist noch keine endgültige Bestätigung oder Ablehnung der Versuche *Vorwalds* (5) über die Tuberkuloseerkrankung von sikotischen Meerschweinchen nach BCG Injektion möglich. Da die BCG-Impfung jedoch nur bei gesunden Personen erfolgen soll und sonstige Schädigungen im Tierversuch durch viele chemische und physikalische Einflüsse wie durch verschiedenartige Infektionen nicht eintrat sollten die Versuche nicht überbewertet jedoch ad notam genommen werden.

Anders steht es mit den *Schaden beim Menschen*. In gewissem Prozentsatz treten an der BCG Impfstelle Ulzera mit Narbenfolge auf. Diese örtlichen Reaktionen sind durch richtige durchgeführte Impfung und ihre Altersindikation zu reduzieren. Nach Impfungen im Neugeborenenalter bei Jugendlichen und Erwachsenen haben wir kaum unangenehme Nebenwirkungen beobachtet. Ernst zu nehmen sind dagegen die beschriebenen Fälle von ausgedehnter Lymphknoten- und Knochentuberkulose.

wie die 4 BCG Impfungen mit Todesfolge. So tragisch diese Einzelfälle sind, darf man jedoch nicht vergessen, daß bei jeder Impfung ein Risiko besteht. Bei der BCG-Impfung ist es so gering, daß es in Anbetracht der vielen Millionen komplikationslos verlaufenden Impfungen nicht als gewichtiges Gegenargument gelten kann, zumal es sich bei den Geschädigten um abnorm reagierende und teilweise schon vorher als krank zu erkennende Personen handelte.

Der Verlust der Tuberkulindiagnostik wird ebenfalls gegen die BCG Impfung ins Feld geführt. Im allgemeinen darf man im Verdachtsfalle sagen, daß bei fraglich exponierten oder infizierten BCG geimpften Patienten eher andere Erkrankungen als eine Tuberkulose vorliegen dürften (Kleinschmidt 118). Eine Abklärung ist in der Regel durch klinische Untersuchungen (einschließlich Sputum oder Magenspulwasser) sowie Röntgendiagnostik ohne Schwierigkeiten möglich.

BCG-Tuberkulin hat sich uns zur Klärung der Differentialdiagnose positive Tuberkulinreaktion durch Impfung oder durch virulente Infektion nicht bewahrt.

Manchmal kann die Höhe der Tuberkulinempfindlichkeit differentialdiagnostisch brauchbar sein. Eine niedrige Tuberkulinempfindlichkeit (100 TE) spricht für eine Impfallergie (Ausnahmen s. ■ 128). Ihr Anstieg für eine erfolgte virulente Superinfektion.

Indikation, Organisation und Gegenindikation

Eine Indikation zur Tuberkuloseschutzimpfung ist zunächst für alle tuberkulin negativen Personen gegeben, die einer bekannten Tuberkuloseansteckungsgefahr ausgesetzt sind. Hierzu gehören Kinder und Erwachsene in deren Wohngemeinschaft oder Familien sich ein Tuberkulosekranker befindet, dessen Tuberkulose — offen oder geschlossen — noch aktiv ist. Ferner sind besonders gefährdet Personen in Heilberufen (Pflegepersonal, Ärzte und Studenten) und in Kasernengemeinschaft lebende Soldaten. Da noch viele Tuberkuloseinfektionen durch unbekannte Infektionsquellen erfolgen, ist — anders als unter den günstigeren Verhältnissen in Schweden und den USA z. B. — hierzulande praktisch jeder Mensch der Möglichkeit einer Tuberkuloseinfektion ausgesetzt.

Daher ist hier die BCG Impfung der Neugeborenen noch unbedingt zu empfehlen. Nicht nur der früh erworbene Impfschutz, sondern auch die Erleichterung der Impfmaßnahme durch den Wegfall der Tuberkulinvorstellung, wie die selten zu erwartenden Nebenwirkungen geben der BCG Impfung beim Neugeborenen (und Säugling bis zu 6 Wochen) den Vorzug. Nach den bekannten Impfsergebnissen ist zu erwarten, daß der vom Säugling erworbene Impfschutz bis zum Schulbeginn anhält.

Eine Wiederimpfung von Schulanfängern, die indessen tuberkulinnegativ reagieren, wird selten erforderlich sein. Für die Massenimpfung von Schulkindern treten wir nicht ein, da die Tuberkuloseabwehr in diesem Alter besonders günstig ist und andererseits die Impfulzera bei Schulkindern relativ häufig sind. Werden im Schulalter BCG Impfungen durchgeführt, so sollte das nach den Erfahrungen in Nordrhein-Westfalen mittels Multipunktur geschehen.

Die BCG Impfung der wieder oder noch tuberkulinnegativ reagierenden Schulausgänger ist unbedingt anzuraten. Sie benötigen den zusätzlichen Impfschutz, bevor sie durch Beruf und späteren Wehrdienst starker tuberkulosexponiert sind.

Als nachstfolgende Altersindikation ist die Impfung der bei der Musterung tuber-

wie die 4 BCG Impfungen mit Todesfolge. So tragisch diese Einzelfälle sind, darf man jedoch nicht vergessen, daß bei jeder Impfung ein Risiko besteht. Bei der BCG Impfung ist es so gering, daß es in Anbetracht der vielen Millionen komplikationslos verlaufenden Impfungen nicht als gewichtiges Gegenargument gelten kann, zumal es sich bei den Geschädigten um abnorm reagierende und teilweise schon vorher als krank zu erkennende Personen handelte.

Der Verlust der Tuberkulindiagnostik wird ebenfalls gegen die BCG Impfung ins Feld geführt. Im allgemeinen darf man im Verdachtsfalle sagen, daß bei fraglich exponierten oder infizierten BCG geimpften Patienten eher andere Erkrankungen als eine Tuberkulose vorliegen dürften (Kleinschmidt 118). Eine Abklärung ist in der Regel durch klinische Untersuchungen (einschließlich Sputum oder Magenspulwasser) sowie Röntgendiagnostik ohne Schwierigkeiten möglich.

BCG-Tuberkulin hat sich uns zur Klärung der Differentialdiagnose positive Tuberkulinreaktion durch Impfung oder durch virulente Infektion nicht bewahrt.

Manchmal kann die Höhe der *Tuberkulinempfindlichkeit* differentialdiagnostisch brauchbar sein. Eine niedrige Tuberkulinempfindlichkeit (100 TE) spricht für eine Impfallergie (Ausnahmen s. S. 128), ihr Anstieg für eine erfolgte virulente Superinfektion.

Indikation, Organisation und Gegenindikation

Eine *Indikation* zur Tuberkuloseschutzimpfung ist zunächst für alle tuberkulin negativen Personen gegeben, die einer bekannten *Tuberkuloseansteckungsgefahr* ausgesetzt sind. Hierzu gehören Kinder und Erwachsene in deren Wohngemeinschaft oder Familien sich ein Tuberkulosekranker befindet, dessen Tuberkulose — offen oder „geschlossen“ — noch aktiv ist. Ferner sind besonders gefährdet Personen in Heilberufen (Pflegepersonal, Ärzte und Studenten) und in Kasernengemeinschaft lebende Soldaten. Da noch viele Tuberkuloseinfektionen durch *unbekannte* Infektionsquellen erfolgen, ist — anders als unter den günstigeren Verhältnissen in Schweden und den USA z. II — hierzulande praktisch jeder Mensch der Möglichkeit einer Tuberkuloseinfektion ausgesetzt.

Daher ist hier die *BCG-Impfung der Neugeborenen* noch unbedingt zu empfehlen. Nicht nur der früh erworbene Impfschutz, sondern auch die Erleichterung der Impfmaßnahme durch den Wegfall der Tuberkulinvorstestung, wie die selten zu erwartenden Nebenwirkungen geben der BCG Impfung beim Neugeborenen (und Säugling bis zu II Wochen) den Vorzug. Nach den bekannten Impfsergebnissen ist zu erwarten, daß der vom Säugling erworbene Impfschutz bis zum Schulbeginn anhält.

Eine Wiederimpfung von Schulanfängern, die indessen tuberkulinnegativ reagieren, wird selten erforderlich sein. Für die *Massenimpfung von Schulkindern* treten wir nicht ein, da die Tuberkuloseabwehr in diesem Alter besonders günstig ist und andererseits die Impfzulera bei Schulkindern relativ häufig sind. Werden im Schulalter BCG Impfungen durchgeführt, so sollte das nach den Erfahrungen in Nordrhein-Westfalen mittels Multipunktur geschehen.

Die BCG Impfung der wieder oder noch tuberkulinnegativ reagierenden *Schulabgänger* ist unbedingt anzuraten. Sie benötigen den zusätzlichen Impfschutz, bevor sie durch Beruf und späteren Wehrdienst starker tuberkulosexponiert sind.

Als nachstfolgende Altersindikation ist die Impfung der bei der Musterung tuber

wie die 4 BCG Impfungen mit Todesfolge. So tragisch diese Einzelfälle sind, darf man jedoch nicht vergessen, daß bei jeder Impfung ein Risiko besteht. Bei der BCG Impfung ist es so gering, daß es in Anbetracht der vielen Millionen komplikationslos verlaufenden Impfungen nicht als gewichtiges Gegenargument gelten kann, zumal es sich bei den Geschädigten um abnorm reagierende und teilweise schon vorher als krank zu erkennende Personen handelte.

Der Verlust der Tuberkulindiagnostik wird ebenfalls gegen die BCG Impfung ins Feld geführt. Im allgemeinen darf man im Verdachtsfalle sagen, daß bei fraglich exponierten oder infizierten BCG-geimpften Patienten eher andere Erkrankungen als eine Tuberkulose vorliegen dürften (Kleinschmidt 118). Eine Abklärung ist in der Regel durch klinische Untersuchungen (einschließlich Sputum oder Magenspulwasser) sowie Röntgendiagnostik ohne Schwierigkeiten möglich.

BCG-Tuberkulin hat sich uns zur Klärung der Differentialdiagnose positive Tuberkulinreaktion durch Impfung oder durch virulente Infektion nicht bewahrt.

Manchmal kann die Höhe der Tuberkulinempfindlichkeit differentialdiagnostisch brauchbar sein. Eine niedrige Tuberkulinempfindlichkeit (100 TE) spricht für eine Impfallergie (Ausnahmen s. S. 128). Ihr Anstieg für eine erfolgte virulente Superinfektion.

Indikation, Organisation und Gegenindikation

Eine Indikation zur Tuberkuloseschutzimpfung ist zunächst für alle tuberkulin negativen Personen gegeben, die einer bekannten Tuberkuloseansteckungsgefahr ausgesetzt sind. Hierzu gehören Kinder und Erwachsene in deren Wohngemeinschaft oder Familien sich ein Tuberkulosekranker befindet, dessen Tuberkulose — offen oder geschlossen — noch aktiv ist. Ferner sind besonders gefährdet Personen in Heilberufen (Pflegepersonal, Ärzte und Studenten) und in Kasernengemeinschaft lebende Soldaten. Da noch viele Tuberkuloseinfektionen durch unbekannte Infektionsquellen erfolgen, ist — anders als unter den günstigeren Verhältnissen in Schweden und den USA z. B. — hierzulande praktisch jeder Mensch der Möglichkeit einer Tuberkuloseinfektion ausgesetzt.

Daher ist hier die BCG-Impfung der Neugeborenen noch unbedingt zu empfehlen. Nicht nur der früh erworbene Impfschutz, sondern auch die Erleichterung der Impfmaßnahme durch den Wegfall der Tuberkulinvorstestung, wie die selten zu erwartenden Nebenwirkungen geben der BCG Impfung beim Neugeborenen (und Säugling bis zu 6 Wochen) den Vorzug. Nach den bekannten Impfergebnissen ist zu erwarten, daß der vom Säugling erworbene Impfschutz bis zum Schulbeginn anhält.

Eine Wiederingimpfung von Schulanfängern, die indessen tuberkulinnegativ reagieren, wird selten erforderlich sein. Für die Masseningimpfung von Schulkindern treten wir nicht ein, da die Tuberkuloseabwehr in diesem Alter besonders günstig ist und andererseits die Impfulzera bei Schulkindern relativ häufig sind. Werden im Schulalter BCG Impfungen durchgeführt, so sollte das nach den Erfahrungen in Nordrhein-Westfalen mittels Multipunktur geschehen.

Die BCG-Impfung der wieder oder noch tuberkulinnegativ reagierenden Schulausgänger ist unbedingt anzuraten. Sie benötigen den zusätzlichen Impfschutz, bevor sie durch Beruf und späteren Wehrdienst stärker tuberkuloseexponiert sind.

Als nachstfolgende Altersindikation ist die Impfung der bei der Musterung tuber

wie die 4 BCG-Impfungen mit Todesfolge. So tragisch diese Einzelfälle sind, darf man jedoch nicht vergessen, daß bei jeder Impfung ein Risiko besteht. Bei der BCG-Impfung ist es so gering, daß es in Anbetracht der vielen Millionen komplikationslos verlaufenden Impfungen nicht als gewichtiges Gegenargument gelten kann, zumal es sich bei den Geschädigten um abnorm reagierende und teilweise schon vorher als krank zu erkennende Personen handelte.

Der Verlust der Tuberkulindiagnostik wird ebenfalls gegen die BCG-Impfung ins Feld geführt. Im allgemeinen darf man im Verdachtsfalle sagen, daß bei fraglich exponierten oder infizierten BCG-geimpften Patienten eher andere Erkrankungen als eine Tuberkulose vorliegen dürften (Kleinschmidt 118). Eine Abklärung ist in der Regel durch klinische Untersuchungen (einschließlich Sputum oder Magenspulwasser) sowie Röntgendiagnostik ohne Schwierigkeiten möglich.

BCG-Tuberkulin hat sich uns zur Klärung der Differentialdiagnose positive Tuberkulinreaktion durch Impfung oder durch virulente Infektion nicht bewahrt.

Manchmal kann die Höhe der Tuberkulinempfindlichkeit differentialdiagnostisch brauchbar sein. Eine niedrige Tuberkulinempfindlichkeit (100 TE) spricht für eine Impfallergie (Ausnahmen s. 128). Ihr Anstieg für eine erfolgte virulente Superinfektion.

Indikation, Organisation und Gegenindikation

Eine Indikation zur Tuberkuloseschutzimpfung ist zunächst für alle tuberkulin-negativen Personen gegeben, die einer bekannten Tuberkuloseansteckungsgefahr ausgesetzt sind. Hierzu gehören Kinder und Erwachsene in deren Wohngemeinschaft oder Familien sich ein Tuberkulosekranker befindet, dessen Tuberkulose — offen oder geschlossen — noch aktiv ist. Ferner sind besonders gefährdet Personen in Heilberufen (Pflegepersonal, Ärzte und Studenten) und in Kasernengemeinschaft lebende Soldaten. Da noch viele Tuberkuloseinfektionen durch unbekannte Infektionsquellen erfolgen, ist — anders als unter den günstigeren Verhältnissen in Schweden und den USA z. B. — hierzulande praktisch jeder Mensch der Möglichkeit einer Tuberkuloseinfektion ausgesetzt.

Daher ist hier die BCG-Impfung der Neugeborenen noch unbedingt zu empfehlen. Nicht nur der früh erworbene Impfschutz, sondern auch die Erleichterung der Impfmaßnahme durch den Wegfall der Tuberkulin-vorstestung, wie die selten zu erwartenden Nebenwirkungen geben der BCG-Impfung beim Neugeborenen (und Säugling bis zu 6 Wochen) den Vorzug. Nach den bekannten Impfsergebnissen ist zu erwarten, daß der vom Säugling erworbene Impfschutz bis zum Schulbeginn anhält.

Eine Wiederimpfung von Schulanfängern, die indessen tuberkulin-negativ reagieren, wird selten erforderlich sein. Für die Massenimpfung von Schulkindern treten wir nicht ein, da die Tuberkuloseabwehr in diesem Alter besonders günstig ist und andererseits die Impfulzera bei Schulkindern relativ häufig sind. Werden im Schulalter BCG-Impfungen durchgeführt, so sollte das nach den Erfahrungen in Nordrhein-Westfalen mittels Multipunktur geschehen.

Die BCG-Impfung der wieder oder noch tuberkulin-negativ reagierenden Schula-bgänger ist unbedingt anzuraten. Sie benötigen den zusätzlichen Impfschutz, bevor sie durch Beruf und späteren Wehrdienst stärker tuberkuloseexponiert sind.

Als nachstfolgende Altersindikation ist die Impfung der bei der Musterung tuber-

wie die 4 BCG Impfungen mit Todesfolge. So tragisch diese Einzelfälle sind, darf man jedoch nicht vergessen, daß bei jeder Impfung ein Risiko besteht. Bei der BCG Impfung ist es so gering, daß es in Anbetracht der vielen Millionen komplikationslos verlaufenden Impfungen nicht als gewichtiges Gegenargument gelten kann, zumal es sich bei den Geschädigten um abnorm reagierende und teilweise schon vorher als krank zu erkennende Personen handelte.

Der Verlust der Tuberkulindiagnostik wird ebenfalls gegen die BCG Impfung ins Feld geführt. Im allgemeinen darf man im Verdachtsfalle sagen, daß bei fraglich exponierten oder infizierten BCG-geimpften Patienten eher andere Erkrankungen als eine Tuberkulose vorliegen dürften (Kleinschmidt 118). Eine Abklärung ist in der Regel durch klinische Untersuchungen (einschließlich Sputum oder Magenspulwasser) sowie Röntgendiagnostik ohne Schwierigkeiten möglich.

BCG-Tuberkulin hat sich uns zur Klärung der Differentialdiagnose positive Tuberkulinreaktion durch Impfung oder durch virulente Infektion nicht bewahrt.

Manchmal kann die Höhe der Tuberkulinempfindlichkeit differentialdiagnostisch brauchbar sein. Eine niedrige Tuberkulinempfindlichkeit (100 TE) spricht für eine Impfallergie (Ausnahmen: S. 128), ihr Anstieg für eine erfolgte virulente Superinfektion.

Indikation, Organisation und Gegenindikation

Eine Indikation zur Tuberkuloseschutzimpfung ist zunächst für alle tuberkulin negativen Personen gegeben, die einer bekannten Tuberkuloseansteckungsgefahr ausgesetzt sind. Hierzu gehören Kinder und Erwachsene in deren Wohngemeinschaft oder Familien sich ein Tuberkulosekranker befindet, dessen Tuberkulose — offen — oder geschlossen — noch aktiv ist. Ferner sind besonders gefährdet Personen in Heilberufen (Pflegepersonal, Ärzte und Studenten) und in Kasernengemeinschaft lebende Soldaten. Da noch viele Tuberkuloseinfektionen durch unbekannte Infektionsquellen erfolgen, ist — anders als unter den günstigeren Verhältnissen in Schweden und den USA z. B. — hierzulande praktisch jeder Mensch der Möglichkeit einer Tuberkuloseinfektion ausgesetzt.

Daher ist hier die BCG Impfung der Neugeborenen noch unbedingt zu empfehlen. Nicht nur der früh erworbene Impfschutz, sondern auch die Erleichterung der Impfmaßnahme durch den Wegfall der Tuberkulinvorstestung, wie die selten zu erwartenden Nebenwirkungen geben der BCG Impfung beim Neugeborenen (und Säugling bis zu 8 Wochen) den Vorzug. Nach den bekannten Impfergebnissen ist zu erwarten, daß der vom Säugling erworbene Impfschutz bis zum Schulbeginn anhält.

Eine Wiederimpfung von Schulanfängern, die indessen tuberkulinnegativ reagieren, wird selten erforderlich sein. Für die Massenimpfung von Schulkindern treten wir nicht ein, da die Tuberkuloseabwehr in diesem Alter besonders günstig ist und andererseits die Impfulzera bei Schulkindern relativ häufig sind. Werden im Schulalter BCG Impfungen durchgeführt, so sollte das nach den Erfahrungen in Nordrhein-Westfalen mittels Multipunktur geschehen.

Die BCG Impfung der wieder oder noch tuberkulinnegativ reagierenden Schulabgänger ist unbedingt anzuraten. Sie benötigen den zusätzlichen Impfschutz, bevor sie durch Beruf und späteren Wehrdienst starker Tuberkuloseexponiert sind.

Als nächstfolgende Altersindikation ist die Impfung der bei der Musterung tuber-

kulinnegativ reagierenden *Militärdienstpflichtigen* mindestens 6 Wochen vor Einzug in die Kaserne zu empfehlen

Die Organisation der BCG-Impfung liegt in manchen Ländern in der Hand des Staates. Impfgesetze und Verordnungen regeln hier die für Alters- oder Berufsgruppen obligatorische oder empfohlene Impfung (Frankreich, Finnland, Holland, Island, Italien, Jugoslawien, Norwegen, Ostdeutschland, Schweden, Brasilien, Japan, Paraguay, Syrien). Weitere Staaten (Argentinien, Bolivien, Costa Rica, Dänemark, Polen, Indien) bereiten Verordnungen über die Durchführung der BCG-Impfung vor (163).

In der Deutschen Bundesrepublik ist die BCG-Impfung *freiwillig*. Sie wird wohl in manchen Ländern staatlich unterstützt, die Organisation von Impfzentralen ist jedoch der privaten Initiative überlassen. Hinweise für die Organisation und Durchführung enthalten die „Richtlinien für die Tuberkuloseschutzimpfung mit BCG“ vom Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose.

BCG-Impfung und Tuberkulinproben dürfen bei Minderjährigen nur mit (schriftlicher) *Einverständniserklärung* der Eltern oder ihrer Stellvertreter vorgenommen werden. Der Impfling bzw. Erzieher muß über die mögliche Schutzwirkung und eventuelle Nebenwirkungen der BCG-Impfung unterrichtet werden. Da die BCG-Impfung nur bei gesunden Personen durchgeführt werden darf, muß sich der Impfarzt vor der Impfung vom Gesundheitszustand des Impflings überzeugen. Die durchgeführte Impfung ist durch einen *Impfschein* zu bescheinigen.

Impfberechtigt ist jeder approbierte Arzt. Es sollten jedoch nur solche Ärzte die BCG-Impfung durchführen, die einen einführenden Kurs in einer Impfzentrale absolviert haben bzw. die Technik und Grundlagen der Impfung beherrschen. Die erfolgte Impfung des Neugeborenen wird zwecks Ausschluß einer für ihn gegebenen Ansteckungsmöglichkeit im Mißbau dem zuständigen Gesundheitsamt (Tuberkulosefürsorge) sogleich gemeldet. Dadurch ist auch die zahlenmäßige Erfassung der BCG-Gempften möglich. Desgleichen sind eventuell auftretende Impfskomplikationen sofort dem Gesundheitsamt mitzuteilen, das gegebenenfalls klinische, röntgenologische oder bakteriologische Untersuchungen veranlassen kann.

Die Bezahlung der in der Impfzentrale kostenlosen BCG-Impfung ist in den Ländern der Bundesrepublik verschieden geregelt oder vorgeschlagen worden.

Als Gegenindikation gegen die BCG-Impfung sind folgende Ereignisse und Feststellungen anzusehen:

- 1 Eine bereits durchgemachte Tuberkuloseinfektion.
- 2 Frühgeborene, die noch nicht 3000 g Gewicht erreicht haben.
- 3 Krankheiten jeder Art (Ausnahmen s. u.).
- 4 Rekonvaleszenz (4 Wochen nach Erkrankung).
- 5 Regionale epidemische Erkrankungen mit Ansteckungsgefahr (meistens auszunehmende junge Säuglinge).
- 6 In den letzten 4 Wochen vorangegangene andere Impfungen.

Die BCG-Impfung in der *praallergischen Phase* einer Tuberkuloseinfektion ist durch eine ausreichende Tuberkulinvorprüfung, die besprochenen Isolierungsmaßnahmen für Säuglinge und die Röntgenkontrolle tuberkuloseexponierter Kinder, Jugendlicher und Erwachsener weitgehend auszuschließen.

Nach der BCG-Impfung eines bereits tuberkuloseinfizierten Individuums kann am Impfort als Ausdruck der Tuberkelbakterienallergie ein *Kochsches Phänomen* entstehen. Außer der

ortlichen hyperergischen Reaktion können auch Allgemeinreaktionen auftreten. Fieber, Erythema nodosum, Iridozyklitis, Konjunktivitis, phlyktaenulosa. Provokation bestehender Tuberkulose und Herdreaktionen sind als Folge der BCG Impfung von tuberkulinpositiven Personen beschrieben worden. Andererseits wurde sogar von einer therapeutischen Wirkung der BCG Impfung bei aktiver Tuberkulose berichtet. Wir können bei den heute verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten eine solche Maßnahme nicht empfehlen.

Demgegenüber scheint keine Forderung einer in der praallergischen Phase der BCG-Impfung stattfindenden virulenten Tuberkuloseinfektion einzutreten. Selbstverständlich muß man eine solche Infektion tunlichst vermeiden, um des Impfschutzes sicher sein zu können und die BCG Impfung nicht zu diskreditieren.

Infektionen jeder Art und Lokalisation stellen eine absolute Gegenindikation gegen die BCG Impfung dar. Dasselbe gilt für entzündliche Organ- und Hautkrankheiten sowie Blutungsneigung. Dagegen soll das Ekzema infantum günstig durch die BCG Impfung beeinflusst werden, was wir aus eigener Erfahrung nicht bestätigen können. Patienten mit nicht entzündlichen kompensierten Herzkrankheiten und gut eingestellte Diabetiker können geimpft werden.

Nach überstandener Krankheit ist eine vierwöchige *Rekonvaleszenz* nach Schwinden der klinischen Krankheitszeichen bis zur Durchführung der BCG Impfung abzuwarten. Herrscht eine *epidemische Krankheit* in der näheren Umgebung, so sollte der Impftermin verschoben werden. In den Monaten Juli bis September vermeiden wir möglichst alle Impfungen. Junge Säuglinge bilden hiervon eine Ausnahme, soweit sie durch mütterliche Antikörper gegen die betreffende Infektionskrankheit (wie Masern, Roteln, Mumps und Poliomyelitis wahrscheinlich) geschützt sind.

Andere Impfungen können — wie man tierexperimentell nachgewiesen hat — die Tuberkuloseinfektion, so auch möglicherweise die BCG Impfreaktion beeinflussen. Das Intervall zwischen letzter Impfung und BCG Impfung sollte daher mindestens 4, möglichst 6 Wochen nach erfolgter Tuberkuloseschutzimpfung bis zur nachstfolgenden Impfkation 3 Monate betragen.

Zusammenfassung

Die Tuberkuloseschutzimpfung kommt nur für gesunde Neugeborene und tuberkulinnegative Kinder, Jugendliche und Erwachsene in Frage. Jenseits des Neugeborenenalters (6 Wochen) ist auf die besprochene *Tuberkulinprüfung* zu achten. Nach der Perkutanprobe erfolgt die Intrakutanprobe mit 1 : 1000 und evtl. 1 : 100 verdünntem Alttuberkulin. Bei Reihenuntersuchungen kann an die negative Perkutanprobe die Intrakutanprobe mit 50 TE (1 : 200) angeschlossen werden.

Von den verschiedenen Impfverfahren mit abgetöteten oder lebenden Tuberkelbakterien bzw. ihren antigenen Bestandteilen hat die BCG-Impfung bislang die größte Bedeutung erlangt. Daß sie eines Tages durch ein anderes Impfbakterium oder eine wirksamere antigene Substanz ersetzt wird oder daß infolge durchführbarer Chemoprophylaxe bzw. die Erfolge der Tuberkulosebekämpfung überhaupt auf eine Schutzimpfung verzichtet werden kann, halten wir für möglich und erstrebenswert. Solange aber keine bessere Methode zur Hand und die Tuberkulosesituation so ist wie beschrieben, halten wir die BCG Impfung noch für erforderlich und für die Tuberkuloseimpfprophylaxe der Wahl.

Der BCG Impfstoff steht in feuchter und getrockneter Form zur Verfügung. Wah

rend die im Kühlschrank verwahrte flüssige Vakzine (0.5 mg BCG/ccm) nur bis zu 14 Tagen nach der Herstellung verwendet werden soll ist der Trockenimpfstoff (1.0 mg BCG/ccm) bis zu 11 Monaten im Kühlschrank haltbar. Der Gehalt an vitalen Bakterien ist aber durch die Gefriertrocknung um mindestens 30(—50)% vermindert daher wird hoher dosiert (0.1 ccm = 0.1 mg feuchte BCG).

Als *Impfmethode* wird von uns die Intrakutaninjektion bevorzugt. Schulkinder und Erwachsene können durch Multipunktur mit konzentrierterem Impfstoff inkubiert werden.

Die intrakutane *Infektionsdosis* beträgt allgemein 0.1 ccm sowohl mit Feucht als auch Trockenimpfstoff.

Während bis vor wenigen Jahren die BCG Impfung als absolut ungefährlich galt sind heutzutage 4 Impfreaktionen mit Todesfolge bekannt. Wahrscheinlich sind sie der BCG-Impfung zur Last zu legen. Allerdings handelte es sich dabei (in Danemark, Norwegen, Schweden) um abnorm reagierende Personen, von denen 3 (von 4) sogar tuberkulinnegativ geblieben sind. Somit kann nach mehr als 100 Millionen Impfungen die BCG Impfung immer noch als relativ harmlos gelten.

Die *Ergebnisse* beim Menschen werden durch anzuerkennende Statistiken belegt und lassen bei Säuglingen, älteren Kindern und Jugendlichen einen recht deutlichen Schutz der Geimpften gegenüber den ungeimpften Vergleichsgruppen erkennen. Das gilt besonders hinsichtlich der Verhütung von generalisierter Tuberkulose (Meningitis und Miliartuberkulose). Die ausgewählten Ergebnisse, die der besprochenen negativen Kritik standzuhalten vermögen, geben die Rechtfertigung für folgende 2 Empfehlungen: *Indikationsstellung*: Tuberkuloseschutzimpfung aller Neugeborenen, aller wieder oder mangels künstlicher oder natürlicher Infektion noch tuberkulin negativ reagierenden Schulabgänger und Militärdienstpflichtigen bei der Musterung.

Selbstverständlich sollte die Impfung für tuberkulinnegative Personen sein, die in Tuberkulosemilieu leben. Das gilt besonders für die Säuglinge und Kleinkinder (cave! Absonderung von der Infektionsquelle vor und nach der Impfung!) aber auch für die exponierten Erwachsenen in Wohngemeinschaften oder im Beruf (Heilberufe!).

Gegenindikation gegen die Tuberkuloseschutzimpfung: eine bereits durchgemachte Tuberkulose (positive Tuberkulinreaktion), Krankheiten jeder Art (außer kompensiertem Diabetes und chronischen Cardiopathien z. B.) Rekonvaleszenten (4 Wochen nach Erkrankung), Frühgeborene solange unter 3000 g, regionale epidemische Erkrankungen und in den letzten 1 Wochen vorangegangene Impfungen.

Schrifttum

- 1 Tuberkulose Jahrbuch 1953/54 herausgegeben von H. Griesbach, Springer Berlin Göttingen Heidelberg 1956
- 2 Mitteilung des Statist. Bundesamts Wiesbaden
- 3 M. kat. zit. n. 1 (S. 111)
- 4 Vogel Chr. Der Tbk. arzt 8: 571 1954
- 5 Lutterberg W. Ärztl. Mitt. 42: 131 1957
- 6 Furcolow M. L. Amer. J. Publ. Health 46: 1063 1956
- 7 Dammle C. E., Krohn E. F., Manos N. E. und Edwards L. B. Publ. Health Rep. 71: 633 1956
- 8 Wallgren A. Acta Paediatr. 44: 237 1955

- 9 Tornell E *Medzimsche* 1956 640
- 10 La Tuberculose aux Indes *Presse med* 1955 760
- 11 Koch R *Dtsch med. Wschr* 1897 209
- 12 Spiess H „Tierexperimentelle Untersuchungen an R Griesbach Die BCG Schutzimpfung Georg Thieme Verlag Stuttgart 1954
- 13 Dammann zit in Eber *Zbl Bakt Orig* 45 257 1910
- 14 Selter H *Zschr Hyg* 95 159 u 233 1922
- 15 Klümmer P *Zschr Tiermed* 12 81 u 487 1908
- 16 Deyke und Much H *Munch med Wschr* 1913 119 u 190
- 17 Much H und Leschke *Beitr Klin Tbk* 20 341 1911
- 18 Arima H Aoyama und Ohnawa *Dtsch med Wschr* 1924 666
- 19 Arima H *Mycopathologica* 3 105 1941
- 20 Weiss D W und Dubos H J *J Exper Med* 101 313 1955
- 21 Salvioli G *Arch Kinderhk* 150 112 1955
- 22 Weiss D W und Wells A Q *Tubercle* 37 137 1956
- 23 Buonomini G und Santopadre G *Sc med ital* 3 123 1954
- 24 Signorini L F und Panero C *Clin pediatr* 36 899 1954
- 25 Contore B *Riv ital igiene* 10 357 1956
- 26 Kolle und Schlossberger *Dtsch med Wschr* 1920 688
- 27 Uhlenhuth P und Lange L *Dtsch med Wschr* 1920 1407
- 28 Kraus R und Volk *Wien Klin Wschr* 1910 699
- 29 Klopstock F *Dtsch med Wschr* 1920 6
- 30 Lange B *Dtsch med Wschr* 1921 528
- 31 Wells A Q *Lancet* 1/1937 1221
- 32 Wells A Q und Wylie *Bull BCG* 6 210 1955
- 33 Frew H W D *Tubercle* 35 277 1954
- 34 Wells A Q und Broke W S *Brit J Exper Path* 21 104 1940
- 35 Irvin P und O'Connell D C *Canad Med Assoc J* 48 488 1943
- 36 Wallgren F Olin G und Widstrom G *Nord med* 22 943 1944
- 37 Griffith A S und Darling J *Hyg Camb* 40 673 1940
- 38 Corper H J und Cohn M L *Amer J Clin Path* 13 18 1943
- 39 Birkhaug K E *Amer J Clin Path* 27 751 1947
- 40 Sula L *Zschr Tbk* 107 206 1956
- 41 Report to the Med Res Council *Brit Med J* 1956 413
- 42 van Deunse F in Griesbach Die BCG Schutzimpfung Georg Thieme Verlag Stuttgart 1954
- 43 Calmette A und Schaefer W *Erg Hyg* 9 54 1928
- 44 Hauduroy P und Rosset W *Compt rend Acad Sc Paris* 232 445 1951
- 45 van Deunse F und Senechal F *Rev immunol* 20 161 1956
- 46 Viallier J und Cayre R M *Compt rend Soc biol Paris* 149 1991 1955
- 47 van Deunse F *Zschr Tbk* 107 212 1956
- 48 Vorwald A J Dworski Pratt und Delahant *Amer Rev Tbc* 62 455 1950 u 69 763 1954
- 49 Lange L und Claiberg K *Zbl Bakt Orig* 110 183 1929
- 50 Schrodter S und Stretzel G *Frankf Zschr Path* 67 538 1956
- 51 Much H *Munch. med Wschr* 1930 1008
- 52 Kraus R *Amer Rev Tbc* 24 778 1931
- 53 de Sanctis Monaldi T *Compt. rend Soc biol Paris* 107 969 1931
- 54 Petroff S A Branch A und Steenken W *Proc Soc exper Biol a Med* 25 14 1927
- 55 Lange B *Dtsch med Wschr* 1930 927
- 56 Neufeld F *Dtsch med Wschr* 1930 1599
- 57 Nobel H und Sole A *Mdschr Kinderhk* 37 408 1927
- 58 Kirdner O u Tiedemann I *Beitr Klin Tbk* 75 327 1930
- 59 Petroff S A und Branch A *Amer J Publ Health* 1928 843
- 60 Beller K *Zschr Inf Arkh Haustiere* 59 25 1942
- 61 Birkhaug K E *Bull organ mond santé* 5 227 1952

- 62 Lange B Erg Tbkforsch 1 1930 und in Handbuch der Allgemeinen Biologie und Pathologie der Tuberkulose Leipzig 1943
- Kleinschmidt H Beitr Klin Tbk 59 499 1924
- Seelenmann M und Rackow H G Kieler landwirtschaftl Forsch Ber 7 251 1955
- 65 Ström L und Widstrom G Acta paediatr 40 213 1951
- Spiess H und Poppe Klin Wschr 1951 185 u 186
- 67 Freerksen E Klin Wschr 1956 881
- Spiess H Beitr Klin Tbk 108 209 1953
- 69 v Pirquet C Munch med Wschr 1906 66
- 70 Lune M B J Exper Med 57 181 1933
- 71 — Amer J Med 11 591 1950
- 72 Dalldorf G und Whitney E Science (Lancaster) 98 477 1943
- 73 Diehl K Beitr Klin Tbk 97 331 1942
- 74 v Verschuer O Dt ch med Wschr 1955 1635
- 75 Daelen M u Saame H Mschr Kinderhk 101 457 1956
- 76 Mitteilung Rheinischer Tuberkulose Ausschuss e V
- 77 Contore B Riv ital igiene 16 357 1956
- 78 Meyer S N Tubercle 37 11 1956
- 79 de Toni G Minerva med 47 2113 1956
- 80 Masselot F und Goujou J Un Int Tuberc 26 86 1956
- 81 Berthet E Documentation du BCG Institut Pasteur Paris
- Wallgren, A Sem Hop 82 1411 1956
- Okada H Fuwa, H und Kato T Nagoya J med Sci 18 169 1955
- Altoff M Ann Inst Pasteur 91 393 1956
- 85 Grumbach A Schweiz med Wschr 1956 1139
- 86 Haas R Behringwerk Mitt 27 89 1953
- 87 — Zschr Hyg 136 1-4 u 275 1953
- Birkhaug K E Amer Rev Tbc 70 873 1954
- 89 Edwards L B und Dragsted I Bull World Health Organizat N Y 5 333 1955
- 90 Kroll G u Spiess H Mschr Kinderhk 105 65 1957
- 91 Kurylowicz W Courrier Centre International de l'Enfance IV 525 1954
- 92 Haas H Zschr Hyg 141 585 1955
- 93 Yoji Obayashi BCG-Vaccine World Health Organizat 1955
- 94 Bertheldt, A Zit n 4
- 95 Chargaff E Zschr physiol Chem 277 115 1933
- 96 — Methoden zur Untersuchung der chemischen Zusammensetzung der Bakterien Ber l n 1933
- 97 Reichenbach H Zschr Hyg 60 446 u 541 1903
- 98 Jensen A und Orskov J Zschr Immunforsch 70 155 1931
- 99 Jacobsson E Acta paediatr 43 303 1954
- 100 Rosenthal S R Amer Rev Tbc 35 618 1937 und 1 BCG Kongreß Paris 1948
- 101 Nègre L und Bretey J Vaccination par le BCG par scarification cutanées Paris 1945
- 102 Rauch G Zschr Aerosol Forsch 1953 406
- 103 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose Richtlinien für die Tuberkulose Schutzimpfung mit BCG
- 104 Hsu S T Kekaku III 174 1956 Ref v Centre de Documentation du BCG Pasteur institut Paris
- 105 Zeyland J und Piasecka Zeyland E Ann Inst Pasteur 43 767 1929
- 106 Calmette A Ann Inst Pasteur 42 Suppl I 1929
- 107 Lange B Erg Tbkforsch 1 263 1930
- 108 Fenner F Fortschr Tbkforsch IV 11. Basel 1951
- 109 Hewell H und McClellan M Amer Rev Tbc 70 1064 1954
- 110 Per Mitteilung Dr Lutterberg Rhein Tuberkuloseausschuss a V
- 111 Balteanu I A, Toma A u Mardare T Abhandlg 1 Intern BCG Kongreß Paris 1948
- 112 Oike Y und Mitarb Tohoku J Exper Med 63 329 1956

- 113 Cho Ch und Obayashi Y Bull World Health Organizat 14 657 1958
- 114 Fridenstein A J Probl Tbk 1935 49
- 115 Spiess H u Schoen H Vortr Tagung NW Dtsch Ges f Kinderhk Göttingen 1953
- 116 König H und Schulze H Behringwerk Mitt II 27 117 1953
- 117 Baumann Th Schweiz med Wschr 1956 1175
- 118 Kleinschmidt H Behringwerk Mitt II 27 50 1953
- 119 van Deinse F Zschr Tbk 109 33 u 212 1956
- 120 Krohn E F Acta the Scand Suppl XXV 1952
- 121 Hudgins D C Cummings M u Patnode R A Proc Soc Exper Biol N Y 92 75 1956
- 122 Jørgensen H und Horwitz O Acta the Scand 32 179 1956
- 123 Davies D Tubercle 36 179 1955
- 124 de Bruyne J I v Crefeld J R Prakken Stoppelman M H H Ned tschr geneesk 96 43 1952
- 125 Puntagam F und Sprungler P Österr Zschr Kinderhk 6 364 1951
- 126 Klarnet J A Bault P u Chevalier R Rev Tuberc 20 580 1956
- 127 Iverslund O Acta the Scand 12 282 1943
- 128 Wissler H und Tuckova J Schweiz med Wschr 1953 1059
- 129 Richards L D und Steingold L Brit J Tbc 46 163 1952
- 130 Pfisterer R und Herzog H Helvet Med Acta 21 439 1954
- 131 Hassmann K Österr Zschr Kinderhk 1 233 1948
- 132 Larsen A K Nord Med Stockholm 43 170 1950
- 133 Holmström und Hard S Acta dermat venerol 31 159 1951
- 134 Meyer J Uskr Laeger Kbhvn 10 24 1953
- 135 Thrap Meyer H Acta the Scand 29 173 1954
- 136 Falkner S Lind A u Ploman L Acta paediatr 44 219 1955
- 137 Griesbach R Die BCG Impfung Georg Thieme Verlag Stuttgart 1954
- 138 Eissner G Dtsch med Wschr 1954 1821
- 139 Sparrow H Bull BCG 7 248 1956
- 140 Wasz Hockert O Ann Paed Fenn 2 219 1956
- 141 Kleinschmidt H Regensburger Jahrb arztl Fortbildung 5 1956
- 142 Berhendt H Acta paediatr 23 129 1939
- 143 Iverslund O u Jonsen T Acta the Scand 30 116 1951
- 144 Anderson H und Belfrage H Acta paediatr 26 1 1939
- 145 Huebschmann P Zschr Tbk 102 291 1953
- 146 Wasz Hockert O und Donner M Acta paediatr 43 163 1954
- 147 Catel W Kongreßber Norddeutsch Tub Gesellschaft Lubeck 1955
- 148 Turk E Med Klin 1942 846
- 149 Hyge T V Acta the Scand 22 1 1947 u 22 89 1956
- 150 Seibert F H J Immunol 65 297 1950
- 151 Dahlström G Acta tub Scand 32 250 1956
- 152 Haase K H Erg von Med 8 367 1957
- 153 Klose F und Döntewill W Arztl Wschr 1953 535
- 154 Rosenthal S R J Pediatrics St Louis 36 399 1950
- 155 Dannenbaum P Kongreßbericht 4 Tagg der Norddeutsch Tub Gesellschaft 1955
- 156 Genz H Kongreßbericht Nordwestdeutsche Tagg für Kinderheilkunde 1956
- 157 Aronson J D und Mitabh Amer Rev Tbc 68 695 u. 713 u 72 35 1953
- 158 Henkel W Beitr Klin Tbk 107 134 1952
- 159 Dahlström G u Dils H Acta the Scand Suppl 27 1951
- 160 Dahlström G Kongreßbericht 4 Tagg der Nordwestdeutsche Tub Gesellschaft 1955
- 161 Levine M J und Sackett M F Amer Rev Tbc 53 517 1946
- 162 Myers J A Pediatrics 7 '93 1951
- 163 Malan R M Lotta the 25 600 1955
- 164 Schafer K H Zschr Geburtsh Stuttgart III 211 1954
- 165 Tuberkulose Jahrbuch 1954/55 herausgegeben von R Griesbach Springer Berlin Göttingen Heidelberg 1957

DIE TYPHUS- UND PARATYPHUSSCHUTZIMPFUNG

von W. Schafer

Typhus Erkrankungen waren schon in der Antike bekannt. Bis in die 2. Hälfte des vorigen Jahrhunderts war eine etiologische Abgrenzung der unter dem imponierenden Symptom der Benommenheit verlaufenden verschiedenen Infektionen (bes. noch Fleckfieber, Rückfallfieber u. a.) nicht möglich. Charakteristische Erreger wurden 1880 von Eberth im Sektionsmaterial gefunden und 4 Jahre später von Gaffky in Reinkultur isoliert. Mit der Möglichkeit exakter Diagnose eröffnete sich erst der Weg der Verbreitung der Infektion nachzuspüren und ihren Umfang aufzudecken. Aus der Kenntnis der Verbreitungsweise leiteten sich die Maßnahmen zu ihrer Eindämmung ab; aus der Kenntnis des Verbreitungsgrades ergab sich die Notwendigkeit, jene durch einen Schutz vor den Folgen einer Infizierung im Sinne einer Resistenzsteigerung zu erganzen. Vorbedingung dafür war die Feststellung einer spezifischen Immunisierbarkeit des Organismus. Die klinischen Erfahrungen lassen ihr Vorhandensein erkennen; denn Zweiterkrankungen werden selten beobachtet und wo es der Fall war, wurden sie als leichte Verlaufsformen gekennzeichnet (Jochmann, Baerthlein u. a.). Die Impfung erstrebt, eine ähnlich geminderte Erkrankungsanfälligkeit ohne den Preis einer Gesundheitsstörung zu schaffen.

Hinsichtlich der Übertragungsweise, also der Ansteckungsgefahr und der Immunität stimmen die Verhältnisse bei Paratyphus, d. h. den Infektionen durch *S. paratyphi* A und B (Schottmüller), im wesentlichen mit der Infektion durch *S. typhi* überein. Im folgenden werden sie darum summarisch als typhöse Erkrankungen zusammengefaßt (engl. typhoid, paratyphoid fever).

Die Schutzimpfung in Beziehung zur Infektionsverbreitung

Der Anlaß zur Schutzimpfung ergibt sich aus dem Maß der Exposition, d. h. der Zahl der Infektionsquellen an Ort und Stelle. Bis zu einem gewissen Grad kann das Ausmaß der vorhandenen Infektionsgefahr dem aktuellen Seuchenregister der betreffenden Gegend entnommen werden. Eingeschränkt wird diese Orientierungsmöglichkeit, da ein mehr oder minder großer Anteil von Infektionen nicht erfaßt wird, sei es durch Mangel der Diagnostik oder des Meldewesens. Abortive und mitigierte Verlaufsformen der Erkrankung, wie sie im Kindesalter häufig vorkommen, entziehen sich nicht selten latente Infektionen fast regelmäßig der Erfassung. Ein hoher Verseuchungsgrad in einer Bevölkerung mit Bevorzugung des Kindesalters kann sich bei entsprechender Durchimmunisierung der höheren Altersstufen u. U. in einer nur mäßigen Erkrankten-Ziffer in der Seuchenstatistik verbergen. Dennoch behält sie stets einen grob brauchbaren Orientierungswert.

Nach Überstehen einer typhösen Infektion bleibt eine gewisse Quote von Ausscheidern zurück; die Ausscheidedauer ist bei Typhus länger als bei Paratyphus. Jede Epidemie ver mehrt den Bestand von Ausscheidern, je kürzer sie zurückliegt, um so größer ist das von ihnen repräsentierte Gefahrenmoment. Wie weit es Gelegenheit zur effektiven Anbahnung von Übertragungen erhält, hängt zu einem beträchtlichen Grad von der hygienischen Erziehung

der Bevölkerung und den hygienisch sanitären Einrichtungen des Landes ab. In Gegenden niedrigen hygienischen Niveaus bedeutet die Existenz von Ausscheidern eine höhere Gefahr als in Ländern mit gut funktionierender Seuchenüberwachung.

Solche Gesichtspunkte sind bei der Indikation zur Impfprophylaxe in Betracht zu ziehen sowohl für die ortsständige Bevölkerung als auch bei Ausreisen in andere Länder.

Da die Verbreitung der typhösen Infektionen in der zivilisierten Welt in den letzten 100 Jahren einen ganz erheblichen Rückgang erfahren hat, läßt sich die Frage, für welche Gegenden ein Impfschutz anzuerkennen ist, nicht generell beantworten. Nach einer Übersicht von Habs (10) über den Stand der Typhusverbreitung in verschiedenen europäischen Staaten im Durchschnitt der Jahre 1931—1935 hatte man in Nord- und Mitteleuropa mit der Typhusbekämpfung die besten Erfolge erzielt. In den ost- und besonders südosteuropäischen Gebieten bestand noch eine beträchtliche endemische Verbreitung, auch gegenwärtig nimmt die Infektionshäufigkeit von Norden nach Süden zu (vgl. Tab. 1). — Für zahlreiche europäische Länder und Staaten der USA ist die Typhusschutzimpfung z. Z. entbehrlich. Vorübergehend kann aber auch hier, sei es auch nur in begrenzten Gebieten, einmal die Verseuchung zu nehmen und damit die Frage einer Impfprophylaxe in ein anderes Licht rücken.

Tabelle 1 Typhus Paratyphus Morbidität 1:10 000 1955
(nach WHO Berichten)

<i>Europa</i>		<i>Spanien</i>	4 67
Schweden	0 1	Italien	5 03
Dänemark	0 15		
England	0 25	<i>Afrika</i>	
Finnland	0 33	Algier	3 9
Belgien	0 34	Ägypten	12 5
Niederlande	0 39		
Schweiz	0 57	<i>Amerika</i>	
Frankreich	1 05	USA	0 1
Westdeutschland	1 38	Kanada	0 24
Österreich	2 45	Mexiko	2 36
Jugoslawien (1954)	2 70	Venezuela	2 36
Portugal	3 8	Chile	5 2

In Kriegs- und Nachkriegszeiten nimmt mit dem Erliegen der allgemeinen hygienischen Sorgfalt und der behördlichen Überwachungsanstalten die Expositionsgefahr zu. Von diesen jahrzehntelangen Erfahrungen machte auch der letzte Krieg keine Ausnahme. Die turbulenten Zustände bei seinem Ausgang und darnach hatten in vielen Ländern einen jähen Anstieg der Verseuchung zur Folge: es kam zu schweren Epidemien in Polen, Ostdeutschland, Ungarn, Österreich u. a. Orten. Für das Jahr 1947 sind in Europa etwa 162 000 Fälle typhöser Erkrankungen berichtet worden. Drei Jahre später war die Zahl auf etwa 105 000 abgesunken und inzwischen hat der Rückgang weiter angehalten. Im Bundesgebiet fielen von 1947—1956 die Ziffern von über 32 000 auf etwa 5 000 ab (vgl. Tab. 2) hinsichtlich der Typhusmorbidität ist der Vorkriegsstand aber noch nicht ganz erreicht (1938: 0 43 auf 10 000). — Dem kriegsbedingten Ansteigen der Ansteckungsgefahr wird von den Sanitätsabteilungen wohl aller Heere Rechnung getragen und die Schutzimpfung mit Kriegsausbruch bei der Truppe vorgenommen.

Danach kann unter geregelten Friedensverhältnissen in zivilisierten Ländern nur ein Impfschutz für Sonderfälle bei erhöhter Exposition (z. B. beruflich bei Personal in bakteriologischen Laboratorien, in der Krankenpflege, auf Infektions-Abteilungen, Kanalanlagen u. dgl., aber auch in der Umgebung von Dauerausscheidern) in Betracht kommen. Für Auslandsreisen gelten die oben angeführten Gesichtspunkte. Der Besuch vieler Gegenden Asiens, Afrikas und Südamerikas läßt eine Impfprophylaxe

Tabelle 2 Häufigkeit von Salmonellen Erkrankungen im Bundesgebiet. 1947—1955

	Erkrankungen			Morbidity 1 10000		
	Typhus	Paratyphus	Bakt Lebensmittelverg	Typhus	Paratyphus	Bakt Lebensmittelverg
1947	19 827	12 361	3711	4 38	2 73	0 62
1948	12 152	6125	2054	2 6	1 3	0 4
1949	8357	5881	3044	1 8	1 2	0 6
1950	5472	5418	1837	1 1	1 1	0 4
1951	4096	5114	2393	0 8	1 1	0 5
1952	3353	3790	1387	0 7	0 8	0 3
1953	3627	3542	3194	0 7	0 7	0 7
1954	2664	2993	2557	0 5	0 6	0 5
1955	3111	3483	3728	0 6	0 7	0 7
1956	2120	2860	4437	0 4	0 6	0 9

ratsam erscheinen. Generelle Richtlinien waren angesichts der wechselnden Situation im Zusammenhang mit dem friedlichen oder unfriedlichen Charakter der Zeitläufe von geringem Nutzen. Informationen über die lokalen Verhältnisse lassen sich durch Einblick in die Berichte der Welt Gesundheits Organisation (WHO) ergänzen. Auf die Frage der Zweckmäßigkeit einer Impfung bei plötzlich ausbrechenden Epidemien unter sonst wenig durchseuchter Bevölkerung soll später eingegangen werden (vgl. Seite 156).

Gewinnung des Impfstoffes

Bei der Herstellung des Impfstoffes sind im wesentlichen 2 Gesichtspunkte zu beachten:

1. er soll möglichst sämtliche antigen wirksamen Stoffe enthalten und
2. er muß unschädlich und gut verträglich sein.

Zum Verständnis der Präparierungsmethoden und der Schwierigkeiten bei der Schaffung optimaler Impfstoffe seien einige Bemerkungen über die Antigen Natur der Salmonellen besonders S typhi und S paratyphi eingefügt.

Antigenstruktur der Salmonellen

Typhus und Paratyphus Bakterien sind begeißelte Stäbchen. Hinsichtlich der stofflichen Zusammensetzung unterscheiden sich Bakterien Leib und Geißeln. In der serologischen Nomenklatur werden die Leibes Stoffe als O Antigene, die Geißel Stoffe als H Antigene gekennzeichnet. Die Leibes substanz und die Geißelsubstanz sind stofflich nicht einheitlich, durch geeignete Nachweisverfahren lassen sich in jeder mehrere Komponenten feststellen.

Serologisch spricht man von Teilantigenen, die zusammen den Komplex Leibes bzw. Geißel Antigen ergeben. Chiffremaß g werden zur Bezeichnung der Leibes Antigen Faktoren Ziffern verwendet, charakterisiert werden z. B.

S typhi	mit O 9 12
S paratyphi A	mit O 1 2 12
S paratyphi B	mit O 1 4 5 12

Das anteilmäßige Verhältnis der einzelnen Faktoren zum Gesamt Antigenkomplex kann variieren. Bei alten Laboratoriumsstämmen kann die spezifische Antigenstruktur verloren gehen und an ihre Stelle ein typunspezifisches Antigen (R Form im sog S R Formenwechsel) treten für die Impfstoffherstellung scheiden derartige Stämme aus.

Das Geißelantigen kann bei manchen Salmonellentypen 2 Prägungen aufweisen (sog „Phasen“) die pathogenetisch gleichwertig sind. Die Teilantigene der Phase 1 (früher als „spez Phase“ bezeichnet) werden durch kleine lat Buchstaben die Faktoren der Phase 2 soweit vorhanden, durch Ziffern dargestellt. Nach diesem Schlüssel erfahren die Geißelantigene folgende Versinnbildlichung: z B bei

	Phase	
	1	2
S typhi	d	—
S paratyphi A	a	—
S paratyphi B	b	1 2

Im Bakterienkörper von S typhi kann neben dem angeführten O Antigen noch ein weiterer Stoff von Antigencharakter vorhanden sein, besonders bei frisch aus infektiösem Material gezüchteten Stämmen. Da man ihn anfänglich mit dem Virulenzgrad des Stammes in Verbindung brachte, was sich aber in der Folgezeit nicht in der ursprünglichen Weise aufrecht erhalten ließ, erhielt er die Symbolisierung Vi. Durch Züchtung der Typhus Bakterien auf bestimmten Nährboden wird der Aufbau von Vi Antigen gefordert. Diesem Umstand ist bei den Ausgangskulturen für die Impfstoffherstellung Rechnung zu tragen, da heutzutage eine gute Vakzine auch das Vi Antigen mitenthalten soll.

Die serologisch nachweislichen verschiedenen Teilantigene der Salmonellen beruhen letzten Endes auf entsprechend vielen chemisch unterschiedlichen Substanzen der Bakterienzellen.

Die O Antigene sind nach den Untersuchungen von *Borin* u a wasserlösliche hochmolekulare Substanzen mit einem Polysaccharid und einem Phosphatidanteil und einer Protein Komponente, die wahrscheinlich den Antigen Charakter vermittelt. Ein ähnliches Glukolipoid verkörpert auch das Vi Antigen, die Thermolabilität des letzteren (nach Erhitzung 1 Std auf 60°) verrät aber eine andere chemische Struktur (Protein Verbindung?).

Giftgehalt der Salmonellen

An die Substanzen des O Antigens (u Vi Antigens) ist die Giftigkeit gebunden (Endotoxin). Mäuse werden durch etwa 0,1 mg des gereinigten Glukolipoids nach intraperitonealer Applikation getötet und durch unerschwellige Dosen gegen ein maßiges Vielfaches der tödlichen Dosis immunisiert. — Die Hitzeempfindlichkeit des H Antigens spricht für einen Stoff von Eiweißnatur.

Der Giftcharakter der Leibessubstanz (O Antigen) wird auch durch längeres Erhitzen auf 100° nicht abgeschwächt, da der esterartig verbundene Komplex von Polysaccharid und Fettsäure eiweißfrei ist. Eine Formaldehydgiftung im Sinne einer Umwandlung zu Toxoid kann also nicht erfolgen, die Herstellung von Impfstoff analog dem z B bei Diphtheriebakterien bewährten Vorgehen entfällt somit. Auch die Neutralisierbarkeit des Giftcharakters durch spezifische Immunsere (anti O Sera) gelingt nur sehr begrenzt, etwa bis zum 5fachen der tödlichen Mäusedosis. Für die Steigerung der Verträglichkeit der Impfstoffe läßt sich daraus kein praktischer Nutzen ziehen. Die Giftwirkung des O Antigens äußert sich nach subkutaner Verabfolgung in örtlichen, allgemeinen und enteralen Erscheinungen (Übersicht bei *H Schmidt* [27]). Bei Mäusen können Lähmungen auftreten, die Phagocytose wird gehemmt, Leukopenie

entsteht auch das *Shuart man Sanarelli* Phänomen ist auslosbar. Ein Gegenstück zu den typhösen Symptomen des menschlichen Erkrankungsbildes läßt sich aber nicht produzieren. Den Tieruntersuchungen besonders an Mäusen und Kaninchen entspricht eine ähnlich geartete Empfindlichkeit des menschlichen Organismus: sie gilt auch für die enterotrope Natur des Endotoxins (vgl. später Nebenwirkungen).

Bestimmte Bakterienextrakte entfalten auch eine *pyrogene Wirkung*. Nach wiederholter Applikation schwächt sich dieser Effekt beim menschlichen Organismus ziemlich rasch ab (zunehmende Gifttoleranz, Resistenzsteigerung). Wie weit dieses Phänomen zum Verständnis des leichteren Verlaufsscharakters typhöser Erkrankungen bei Geimpften herangezogen werden kann, steht noch offen.

Untersuchungen von Vincent scheinen doch für die Existenz auch eines ziemlich labilen Exotoxins zu sprechen: gereinigte (und vom enterotropen Toxin abtrennbare) Präparate führten bei Meerschweinchen und Kaninchen unter zentral toxischen Erscheinungen innerhalb 8—18 Std. den Tod herbei.

Auswahl der Stämme

Ein Impfstoff wird seiner immunisierenden Aufgabe am besten gerecht, wenn er *sämtliche Antigenstoffe* des infektiösen Agens ohne Denaturierung enthält. Welche Teilantigene für die Immunisierung entscheidend sind, entzieht sich unserer Kenntnis. Im Hinblick auf die mögliche Verschiebung im anteilmäßigen Bestand an den einzelnen Teilantigenen bei einem Salmonellen Stamm ist von einer Kollektion zahlreicher mausevirulenter Stämme (der S Form) auszugehen, von deren Summe nachweislich jede Einzelkomponente beigesteuert wird. Sogenannte V_1 Stämme sollen mitverwendet werden, ebenfalls sogenannte P Varianten, Stämme von besonders hoher immunisierender Wirkung (Schmidt [28] S. 123). Dennoch ist H. Schmidts (27) Feststellung zuzustimmen: es müsse noch dahingestellt bleiben, ob mit den verschiedenen uns bekannten Teilantigenen die Schutzwirkung eines mit Ty. Bakterien hergestellten Impfstoffes tatsächlich abgedeckt sei. Andererseits mag nicht übersehen werden, daß z. B. die Herstellung der im 1. Weltkrieg benutzten Vakzinen den verschiedenen z. T. damals unbekannten Antigenkomponenten nicht systematisch (vielleicht empirisch?) Rechnung zu tragen umstande war und gleichwohl die damaligen Impfstoffe viele in- und ausländische Kliniker und Epidemiologen von ihrem Nutzen zu überzeugen vermochten. Von einer besseren Immunisierungsleistung durch Stämme, die aus dem Epidemiegebiet isoliert wurden, hat man sich nicht allgemein überzeugen können. Bei den auf dem asiatischen Kriegsschauplatz im letzten Weltkrieg eingesetzten USA Truppen ergab sich kein Unterschied zwischen den in Indien und in USA erzeugten Impfstoffen (19). Die Nutzbarmachung frischer Epidemiestämme wird in den meisten Fällen für die betreffende Epidemie zu spät kommen.

Präparierungsmethoden

Der Typhus Paratyphus Impfstoff stellt eine *Suspension abgetöteter Bakterien* dar. Der Keimgehalt schwankt bei den verschiedenen Fabrikaten zwischen 10—17 Milliarden/ccm. z. B. werden für 1 ccm des „T A B Impfstoff Hoechst“ angegeben 500 Mill. Typhus- und je 250 Mill. Paratyphus A- und B Bakterien für die Adsorbat

Vakzine der Asid Werke 15—17 Milliard /ccm. Zur Konservierung wird vielfach ein Zusatz von 0.5% Phenol beigelegt.

Die Bakterienabtötung kann auf verschiedene Weise geschehen: physikalisch oder chemisch. Die Sicherheit der Abtötung kann mit jedem Verfahren gewährleistet werden; sie wird durch die anschließende Sterilitätsprüfung kontrolliert und vor Abgabe des Impfstoffes an den Handel amtlich bestätigt.

Hinsichtlich des Eingriffs in die Antigennatur der Bakteriensubstanz bestehen Unterschiede der verschiedenen Methoden. Über das Vorgehen dem das Prädikat des „schonendsten Verfahrens“ zuzusprechen wäre, liegt mangels erschöpfender Kenntnisse über die einzelnen Antigenfaktoren und die Rolle ihrer Beteiligung am Immunisierungsgeschehen noch keine allgemeine Übereinstimmung vor.

Anwendung finden

1. Erhitzung: In der Regel wird eine Temperatur zwischen 53—56° C (75 bzw. 60 Min.) nicht überschritten, da sonst eine nachhaltige Denaturierung zu befürchten ist. Die es im Prinzip von Pfeiffer und Kolle Ende des 19. Jhs. inaugurierte Verfahren ist inzwischen nur wenig modifiziert worden.
2. Formalin (0.2—0.5%) Phenol (0.5%) Alkohol Azeton u. a. z. T. in Verbindung mit mäßiger Erwärmung auf 37° C.
3. Beschallung (Ultraschall).

Kein Verfahren, das eine Abtötung der Bakterienzelle erreicht, kann wohl um eine gewisse Beeinträchtigung der Bakteriensubstanz herumkommen; jedes Verfahren erstrebt einen bestmöglichen Kompromiß zwischen einer minimalen und unausbleiblichen Veränderung. Gegen jedes Verfahren lassen sich Bedenken erheben und sind auch vorgebracht worden (z. B. bei der Erhitzung unter Hinweis auf die Thermolabilität des Vi- und H-Antigens, die Formalinisierung schädige das Vi-Antigen und bewirke eine Abschwächung der Immunisierungspotenz). Für jedes Verfahren werden Vorzüge angeführt (z. B. geringe Toxizität der Formalin- und Phenol-Präparate, Schonung des Vi-Antigens durch Alkohol [Felix], gute Verträglichkeit von Azeton-Vakzinen und P-Stämmen) und mit jedem Verfahren sind offenbar praktisch brauchbare Impfstoffe gelungen. Dies bezeugt, daß die meisten Methoden nur mit einem mäßig nachteiligen Effekt belastet sind und hinsichtlich ihrer immunisatorischen Leistung in einer — experimentell kaum belegbaren — nicht evidenten Weise variieren. Die Prüfung im Tierversuch stellt für die Analyse des Impfschutzes beim Menschen nur ein unvollkommenes Modell dar. Genügend exakte Kenntnisse über die Beziehungen bestimmter Teilantigene zur Schaffung optimaler Immunisierung bzw. geeigneter Standard-Impfstoffe liegen noch nicht vor.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit der verschieden hergestellten Impfstoffpräparate hinsichtlich Impfreaktionen halte man sich vor Augen, daß bei der überwiegenden Glukolpoidnatur der Giftstoffe (wenigstens des Endotoxins) eine Entgiftung durch Formalin, wie bereits erwähnt, und eine Umwandlung zu einem ähnlich ungiftigen Produkt wie das Diphtherietoxoid außer Möglichkeit liegt. Eine gewisse toxische Reizwirkung muß mehr oder minder hingenommen werden, es sei denn, daß die Tendenz zur Verträglichkeitssteigerung durch mit in Kauf genommene Wirksamkeitseinbuße verfolgt wird. Wie weit dies allerdings praktisch von Belang ist, läßt sich kaum erweisen.

Bei der weitgehenden Identität von Immunantigen und Giftstoff bedeutet für die derzeit bekannten Behandlungsverfahren jede Giftverminderung auch eine Einbuße an Immunisationsvermögen. Auch die bessere Verträglichkeit langer gelagerter Impf-

stoffe läuft mit ihrer Giftigkeitsabschwächung die zunächst als willkommene bessere Vertraglichkeit imponiert darauf hinaus (Löffler [15]) Entscheidend bleibt zunächst also die als Kompromiß zwischen der zur Immunisierung erforderlichen und noch tolerierten Antigenmenge richtig dosierte Bakterienmenge durch die Hersteller

Mit dem chemischen Analyseergebnis der Salmonellenantigene nicht recht in Einklang stehend aber gestützt auf angeblich gute Erfahrungen bei der praktischen Erprobung wird von manchen Autoren der Formalinbehandlung doch eine spürbare Entgiftungswirkung zugeschrieben (Grasset u. a.) Größere praktische Erfahrungen liegen mit Impfstoffen aus sogenannten entgifteten oder gereinigten Antigenen noch nicht vor

Die Bakterien werden teils von festen Nährboden (Agar Abschwemmungen) teils aus flüssigen Kulturen (Nährbouillon) gewonnen Die Aufschließung der Bakterienzellen kann durch wiederholtes Einfrieren und Auftauen im Wechsel gefordert werden von Grasset u. a. ist aus so vorbehandelten Kulturen dann ein gut wirksames Autolysat hergestellt worden (ähnlich auch Ultraschalllysate) Ein nennenswerter Unterschied der Impfstoffe aus Bakterien von festen oder flüssigen Kulturen liegt offenbar nicht vor (Haas [9])

In der Nachkriegszeit sind auch *Adsorbat Impfstoffe* in den Handel gekommen Sie bezwecken die Abkürzung der Impfungsprozedur durch eine einmalige Applikation anstelle der sonst erforderlichen 3 Injektionen Das Verfahren (Adsorption an Aluminium Hydroxyd) lehnt sich an die Herstellungsmethode der bewährten Diphtherie und Tetanus Adsorbatimpfstoffe an Hinsichtlich des erzielten Impfschutzes dürfte im wesentlichen eine Gleichwertigkeit resultieren eine von mancher Seite behauptete Überlegenheit schwer beweisbar sein Dies gilt auch für die Schutzdauer Im Gegensatz zu der erheblich größeren Leistungsfähigkeit der entgifteten Toxoid Adsorbate im Vergleich zu nichtadsorbierten Antigenen bietet die mangelnde Entgiftbarkeit des Salmonellen Endotoxins nicht die Möglichkeit zur Steigerung des Antigengehaltes Ihr sind hier durch die gebotene Rücksicht auf die Vertraglichkeit enge Grenzen gezogen Dem Vorteil der einmaligen Applikation stehen nicht selten erhöhte Impfreaktionen gegenüber Es ist also abzuwägen ob eine u. U. dadurch geminderte Impfwilligkeit der Durchführung einer großen Impfkaktion auf freiwilliger Basis nicht in ähnlicher Weise abträglich ist wie eine wegen ihrer Umständlichkeit nicht immer vollständig zu beendende Dreimpfung mit geringeren Impfreaktionen Bei eilig vorzunehmender Impfung (z. B. Truppeneinsatz im Krieg und dgl.) werden derartige Bedenken zurücktreten

Ermuntert durch erfolversprechende Tierexperimente sind auch *Impfstoffe zur oralen Applikation* entwickelt worden deren Verwendung besonders durch das Eintreten von *Besredka* nach dem 1. Weltkrieg an Beachtung gewannen Teils handelt es sich wie bei den parenteral zu applizierenden um Bakterien Präparate teils um fermentativ aufgeschlossene Bakterienprodukte (z. B. Typhoral Behringwerke) diese Tabletten sind mit einer Schutzschicht gegen die Magenverdauung versehen

Die *Haltbarkeit der Impfstoffe* beträgt bei kühler Lagerung einige Jahre ein entsprechender Vermerk ist auf den Packungen angegeben Im 1. Weltkrieg war die Laufzeit auf 1/2 Jahr begrenzt

Im Handel sind Abfüllungen in Ampullen (1—2 ccm) und Flaschen (25 50 100 ccm) mit durchstechbaren Gummistopfen für Reihen Impfungen (Deutsche Adsorbatimpfstoffe der Asid und Behringwerke) Das Öffnen der Flasche ist zu unterlassen Nach steriler Entnahme noch teilgefüllte Flaschen können kurzfristig im Eisschrank aufbewahrt werden

Prufung der Impfstoffe

Bei der Prufung von Impfstoffen hat man sich zunächst vor Augen zu halten welche Wirkungen zu erwarten (oder zu erhoffen) waren und ob diese einer *tiereexperimentellen Untersuchung* überhaupt zugänglich sind. Zu unterscheiden ist bei den Immunreaktionen zwischen einem vorwiegend

- 1 anti infektiösen und
- 2 anti (endo)toxischen Effekt

Da kein Versuchstier auf orale Infizierung mit relativ geringen Mengen von Typhus Bakterien mit einer dem menschlichen Typhus Symptombild entsprechenden Erkrankung reagiert entfällt die Möglichkeit der Prufung einer (vorwiegend antinfektiösen) Schutzwirkung im Sinne einer Morbiditätsminderung durch das Tiereperiment. Mit größeren Dosen lebender Typhus Bakterien läßt sich jedoch eine akute tödliche Infektion von Versuchstieren herbeiführen. Bei Mäusen und Ratten liegt (z. B. bei i.p. Applikation) die erforderliche Dosis — je nach Virulenz und V_i Gehalt des verwendeten Stammes und Empfindlichkeit der Tiere — bei etwa 10 Millionen Keimen (dl/min) etwa 50% der Versuchstiere überleben noch etwa 40—100 Mill. die dl 100 wird mit etwa 120—500 Mill. abgegeben (Löffler [15], Bieling [3] u. a.). Der Tod tritt meist innerhalb 24 Std. ein. Auf die Injektion abgetöteter Typhus Bakterien (etwa 1,5—6 Milliarden) gehen die Tiere ebenfalls ein. Der Exitus ist also eine Intoxikationsfolge durch Endotoxin. Da die tödlichen Dosen bei Applikation abgetöteter Keime erheblich höher liegen (um das 12 bis 150fache) muß bis zur Erzeugung der letalen Giftmengen bei Infizierung mit lebenden Bakterien eine entsprechende Keimvermehrung unterstellt werden.

Durch Vorbehandlung mit subletalen Mengen abgetöteter Bakterien (Impfung) läßt sich die Toleranz gegenüber Typhusbakterien steigern: es überleben mehr Tiere und die Fieberreaktionen gehen zurück. Der Schutz wird noch bis gegen dl 100 effektiv. In Untersuchungen von Bieling gingen auf die Infizierung mit 500 Mill. lebender Typhus Bakterien sämtliche 8 Kontrolltiere ein, während 20 mit steigenden Mengen Impfstoff immunisierte Ratten sämtlich überlebten. Die Entwicklung eines *antiinfektiösen Schutzes* kann daraus abgeleitet werden. Seine quantitative Begrenzung zeigt sich an der beschränkten Steigerungsfähigkeit der Test Infizierungsdosis: auf 2000 Mill. Keime gingen 4 Impfere von 7 geprüften ein, auf 5000 Mill. Keime starben alle. Die Menge von 5000 Mill. Typhusbakterien stellt zwar etwa das 50fache der dl 100 mit lebenden Bakterien dar, bleibt aber offenbar hinter der einfachen dl 100 abgetöteter Bakterien zurück, bei dem von Löffler benutzten Stamm entsprachen 8 Milliarden abgetöteter Bakterien der dl 50 bei der Maus. Es hat also den Anschein, daß bei einem Giftgehalt der zur Immunisierung verwendeten Infizierungsdosis unterhalb der Giftschwelle abgetöteter Bakterien der Immunisierungsgrad tiereperimentell (bei Ratten, Mäusen) in bestimmter Richtung ausgewertet werden kann.

Der (aktive) *Tierimmunisierungsversuch* läßt sich so auch zum Vergleich der Impfstoffe (Prigge [20]) und Prufung neuer Impfstoffe Bestimmung der Haltbarkeitsdauer und dgl. durch Mitführen eines stabilen Standard Trockenimpfstoffes heranziehen. Unterschiedliche Immunisierbarkeit des jeweils benutzten Tiermaterials (durch Fütterung, Jahreszeit und dgl.) läßt sich auf diese Weise als Störfaktor ausmerzen.

Von der *Eignung von Versuchstieren zur quantitativen Austitrierung eines Schutzes* gegen eine Infektion mit lebenden Typhusbakterien wird auch zum Nachweis humoraler Schutzstoffe Gebrauch gemacht. Die Applikation von Impfstoff führt zur Bildung von Antikörpern, die mit dem Serum (größerer Versuchstiere, Menschen) passiv über

tragbar sind z B auf Maus und Hühnerembryo Der passive Mäuseschutzversuch erlaubt Variationen und kann der Klärung verschiedener Fragen dienen

- 1 zum Vergleich unterschiedlich hergestellter Impfstoffe
- 2 zur Bemessung eines etwaigen Heilwertes des Serums
- 3 zur Analyse der Beziehung des Schutzwertes zur Therapie und zu anderen Serumantikörpern (z B Agglutininen)

Eingeschränkt wird der Mäuseschutzversuch durch den Umstand daß beim aktiv immunisierten Organismus offenbar nur ein Teil der Schutzstoffe im Serum auftritt und ein eigener Schutz auch noch ohne humorale Antikörper vorliegen kann. Immerhin ließ sich durch den Mäuseschutzversuch u a feststellen daß Schutzvermögen und Agglutininbiter eines Immunserums nicht konform gehen trotz O und Vi Agglutininen in einem Serum (z B nach Immunisierung mit formalin- oder periodsäurebehandelten Typhus Bakterien) kann der Schutzwert eine erhebliche Einbuße erfahren. Es ist nicht zulässig allein aus einem ansehnlichen Anti Vi Titer bei Impfungen auf den Schutz und die Güte des benutzten Impfstoffes zurückzuschließen, so wünschenswert im gesamten diese Agglutinine auch sind. Nach den Arbeiten von Felix u Mitarb allerdings soll im passiven Mäuseschutzversuch der Schutz gegen lebende Typhusbakterien dem Vi Agglutinin Titer und der gegen Hitze abgetötete (Endotoxin = O Antigen) dem O Agglutinin Titer des Serums doch konform gehen (H Schmidt). Auch das Umgekehrte gilt ein Serum mit geringem Agglutiningehalt (z B ohne O und Vi Antikörper) kann eine ähnlich hohe Schutzkraft entfalten wie ein anderes Serum mit deutlichem Agglutininpiegel (Wolters u Mitarb [32])

Diese Befunde sind für die Beurteilung der Brauchbarkeit von Widal Reaktionen als Maß des Impfschutzes geimpfter Personen von beträchtlicher Bedeutung. Die Agglutinine sind also nicht identisch mit den Schutzstoffen schlechthin

Auch der Gehalt von Anti (Endo-)toxin von Immunseren gewonnen nach Vorbehandlung mit unterschiedlich hergestellten Impfstoffen, läßt sich im Mäuseschutzversuch vergleichend prüfen. Dabei ist zu beobachten daß ein Immunserum mit guter antinfektiöser Wirkung im Schutzversuch trotz eines reichen Gehaltes an O Agglutininen nur eine beschränkte Menge Endotoxin, das ja als identisch mit dem O Antigen angesehen wird, zu neutralisieren vermag (höchstens etwa 5 dl/min für Mäuse). Rückschlüsse von der agglutinatorisch feststellbaren Titerhöhe an B Antikörpern auf den Grad der antinfektiösen und der anti (endo-)toxischen Funktion eines Immunserums (und damit schließlich ja auch auf die Brauchbarkeit der zu ihrer Gewinnung benutzten Impfstoffe) sind also kaum angängig. Dies trifft auch für andere Verfahren zu (Hamagglutination Immunpräzipitation).

Zusammengefaßt sei festgestellt daß der Tierversuch (aktive und passive Immunisierung von Mäusen u a) innerhalb bestimmter Grenzen zur Prüfung und zum Vergleich unterschiedlich hergestellter Impfstoffe geeignet ist. Eine der Prüfung von Toxoid Impfstoffen vergleichbare Auswertung ist wegen der differenten Verhältnisse bei antitoxischer und antinfektiöser Immunisierung jedoch nicht möglich.

Die Bedeutung dieser Aufgabe wird allgemein erkannt. Die WHO ließ 1956 in einer Reihe von Laboratorien Vergleichsuntersuchungen mit verschiedenen Impfstoffpräparaten teils durch Hitze teils durch Alkohol abgetötete Bakterien enthaltend durchführen. Als Maß diente die aktive Immunisierung von Mäusen, die Analyse von kaninchen Immunseren auf Agglutinine und Schutzstoffe (im passiven Mäuseversuch) und die Hamagglutination. Die Laboratorien deckten sich aber nicht (Heymann [11]) mit der Auswertung der Impfstoffe 1954/55 in Jugoslawien bei etwa 80 000 Personen. In der Schutzwirkung von Menschen war der Impfstoff aus hitze-abgetöteten und phenol konservierten Keimen offensichtlich überlegen. Das Problem ein Maß für die Brauchbarkeit der Typhus Impfstoffe zu finden, bedarf also noch weiterer intensiver Bearbeitung.

Durchführung der Impfung

Zur parenteralen Applikation des Impfstoffes wird allgemein die *subkutane Injektion* bevorzugt. In der Regel wird hierzu bei Massensimpfungen die Gegend etwa handbreit unter dem Schlüsselbein gewählt, aber auch andere Injektionsstellen sind möglich.

Bei der *Erstimpfung* werden im allgemeinen 3 Injektionen vorgenommen mit 0,5, 1,0 und 1,0 ccm. Der Abstand der einzelnen Injektionen soll im Durchschnitt 1 Woche betragen (nicht unter 5 Tage). Laßt sich in Einzelfällen das übliche Intervall nicht einhalten, sind auch von einer mäßigen Verlängerung der Abstände, die die Abwicklung des Impfprogramms auf \approx 1 Monat hinauszuversetzen, kaum Nachteile für den Erfolg zu erwarten.

Zur *Wiederholungsimpfung* begnügt man sich mit 1 einmaligen Injektion (meist 1,0 evtl. auch 0,5 ccm), sofern das Intervall 3 Jahre nicht überschreitet. Wiederholungsimpfungen kommen in Betracht bei Personen, die sich über längere Zeit in seuchengefährdetem Milieu aufhalten.

Bei Personen höheren Alters (über 50 Jahre) wird die Reduzierung der Dosen auf die Hälfte empfohlen. Ebenfalls ist bei Kleinkindern die Dosis altersentsprechend zu verringern. Ab 2 Lebenshalbjahren bestehen keine Bedenken gegen die Schutzimpfung, wenn nicht eine akute Erkrankung vorliegt. Die *Gegenindikationen* decken sich etwa mit denen bei der Keuchhustenschutzimpfung (Seite 88).

Neuerdings wurde von einigen Autoren die *intradermale Applikation* empfohlen (Viridis [31], Tuft [30] u. a.). Man injiziert bei der 3maligen Basisimpfung 0,05–0,1 (evtl. 0,2?) ccm bei der *Auffrischungsinjektion* 1mal 0,1 ccm. Der intradermalen Impfung wird eine bessere Verträglichkeit bei gleicher Immunisierungsleistung nachgerühmt. Größere Erfahrungen mit ihr liegen bei uns noch nicht vor.

Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, zeitlich die Impfungen nachmittags vorzunehmen, da dann etwaige leichtere Impfreaktionen u. U. schlafend überstanden werden können.

Das *Intervall zwischen Erst- und Wiederholungsimpfung* wird bestimmt durch die Dauer, die man für den Impfschutz ansetzt. Eine Reihe von Faktoren spielen hierbei eine Rolle und sind zu beachten u. a.

1. Die individuelle Immunisierungsfähigkeit. Ausgezeichneten Immunantikörperbildnern stehen völlige Versager gegenüber, obwohl die Impfung rite und mit einem bei anderen Impflingen bewährten Impfstoff durchgeführt wurde. Äußere Einflüsse können mit hereinspielen und sich ungünstig auswirken, z. B. vorausgegangene Erkrankungen, schlechter Ernährungszustand bei unterwertiger Erweiß- und Vitaminversorgung u. dgl. Eine geringere Immunisierbarkeit vieler Versuchstiere in den Wintermonaten ist erwiesen für den menschlichen Organismus zwar für Typhusimpfungen nicht nachgewiesen, aber durchaus im Bereich des Möglichen.
2. Verschiedenheit der Impfstoffe (s. oben).
3. Der Grad der Infektionsgefährdung.

Im Einzelfall kann bei der Variabilität der verschiedenen angeführten Momente die Frage nach der mutmaßlichen Befristung der *Schutzdauer* praktisch nicht beantwortet werden. Die Erfahrungen an größeren Kollektiven haben gezeigt, daß dem *allmählichen Nachlassen des Impfschutzes* durch eine Auffrischungsimpfung nach etwa 1 Jahr im Durchschnitt ausreichend begegnet werden kann. Gleichwohl können besondere

Umstände (Einreise in ein Seuchengebiet) auch einen früheren Zeitpunkt der Wiederholungsimpfung (z. B. nach 3 oder 9 Mon.) rechtfertigen. Andererseits wird auch eine Reihe von Personen deren Impfung schon länger als 1 Jahr zurückliegt, noch über einen gewissen Schutz gegenüber mäßigen Infektionsdosen verfügen.

Die Schutzdauer nach Impfung mit Adsorbat Impfstoffen wird nicht als nennenswert verlängert angesehen.

Wie weit unspezifisch die Immunkörperbildung begünstigt werden kann (Vitamine, biogene Stimulatoren u. dgl.) sei dahingestellt. Bei Masseneimpfungen wurden solche Stoffe bisher kaum einbezogen.

Bei gegebener Indikation läßt sich die Typhus Schutzimpfung mit anderen Impfstoffen kombinieren. Eine Kombination mit Cholera Impfstoff stellt z. B. die *Tetra Vakzine* (Hoechst) dar.

Impfreaktionen

Sie sind wie schon mehrfach angedeutet abhängig von der Individualität sowohl des Impflings wie des Impfstoffes. Wenn nachstehend die Impfreaktionen körperlicher Art (sog. Nebenwirkungen, Komplikationen, Impfschaden) von den Impfreaktionen immunbiologischer Natur gesondert behandelt werden, so ist diese Scheidung zwar etwas erzwungen, aber aus didaktischen Gründen zweckmäßig.

Körperliche Impfreaktionen

Von vielen Impfungen wird die Impfstoffapplikation reaktionslos und ohne nennenswerte Beschwerde vertragen. Besonders für die Wiederholungsimpfungen trifft dies zu.

Bei manchen Impfungen stellt sich innerhalb der ersten 10—24 Stunden lokal eine Rotung und Schwellung der *Impfstelle* ein, die auch mit leichtem Spannungsschmerz verbunden sein kann. Letzterer klingt meist nach 1—2 Tagen ab. Eine Infiltration kann länger anhalten (bes. bei Adsorbatimpfstoffen). Zuweilen schwellen auch die regionalen Lymphknoten an. Zu tiefer Einstich und (versehentlich) intramuskuläre Injektion können Anlaß zu gesteigerten Lokalreaktionen abgeben.

Die lokalen Entzündungserscheinungen sind örtliche Reizwirkungen der resorbierten Giftstoffe. Da hinsichtlich der Auslösung von Lokalreaktionen Unterschiede bei den einzelnen Typhus Bakterienstämmen zu beobachten waren, werden zur Herstellung der Impfstoffe solche von möglichst geringer Reizwirkung, sonst aber gleich guter Antigenqualität ausgewählt. Auf den problematischen Wert von Entgiftungsmaßnahmen wurde bereits hingewiesen. Wenn auch also eine gewisse örtliche Reizwirkung unvermeidbar ist, so darf dies doch nicht so verstanden werden, daß der Preis besserer Immunisierung stets eine stärkere Unverträglichkeit sein müsse. Auch Impfstoffe (offenbar) gleicher Wirksamkeit können recht unterschiedlich verträglich sein.

Der Reaktionsgrad läuft meist mit der applizierten Impfstoffmenge parallel. Die bei der intradermalen Impfung verwendeten niedrigeren Dosen erklären die als besser bezeichnete Verträglichkeit dieser Applikationsweise. Zwar wurde von dieser Methode (bes. zur Wiederholungsimpfung) im letzten Krieg bei Hunderttausenden amerikanischen Soldaten auf dem ostasiatischen Kriegsschauplatz Gebrauch gemacht, aber bei der relativ geringen Anzahl der dort in der US Armee aufgetretenen Typhusfälle

(etwa 350) erscheint ein exakter Vergleich der Immunisierungsleistung der beiden Verfahren daraufhin kaum möglich.

Frisch hergestellte Impfstoffe sind vielfach weniger gut vertraglich als länger abgelagerte. Es wurde aber bereits angedeutet, daß hierbei die Vertraglichkeitszunahme mit einer immunsatorischen Einbuße verknüpft sein kann.

An Allgemeinreaktionen auf die Impfung hin können sich einstellen Unbehagen, Übelkeit, Abgespanntheit, Frosteln, leichte Temperatursteigerung, Schweißausbruch, Kopfschmerzen, verbunden mit Schlafstörung. Außerdem leichte Durchfälle (recht häufig). Bei den ersteren Symptomen handelt es sich um Folgen zentraler Giftwirkung; die Darmreizung bringt die enterotrope Valenz zum Ausdruck. Im Blutbild wird nicht selten eine Verminderung der Leukozyten festgestellt.

Bei Alkoholgenuß können die Impfreaktionen verstärkt in Erscheinung treten; seine Vermeidung ist zu empfehlen.

Aus der Nachkriegszeit wurde gehäuft über Beobachtungen schlechterer Vertraglichkeit der Impfungen berichtet. Wie weit hierbei der schlechte Ernährungszustand vieler Impflinge oder andere Faktoren Schuld trugen, läßt sich schwer abgrenzen. Kinder und Jugendliche reagieren oft nur geringfügig.

Immunbiologische Impfreaktion

Der bedeutsamste immunbiologische Vorgang nach einer Applikation von Typhus Impfstoff ist das Auftreten von Schutzstoffen in Gewebe und Blut. Außerdem treten nach der Impfung meist Agglutinine auf, die den Vorzug leichter serologischer Erfassbarkeit haben. Zwischen Agglutinititer und Impfschutz einen Zusammenhang zu suchen und den einen als Maß des anderen zu nehmen, lag nahe. Es hat sich jedoch gezeigt, daß dies nicht angängig ist; auch Sera ohne Agglutinine können noch im Mausexperiment Schutzstoffe aufweisen.

Überdies wurden beim Tier in Immunisierungsversuchen festgestellt, bakterienlytische und bakterizide, präzipitierende und komplementbindende Antikörper mit den Agglutininen sind nie identisch.

Entsprechend der komplexen Antigen-Zusammensetzung, die die TAB-Vakzine darstellt, kommt es zur Ausbildung verschiedener Agglutinine für die einzelnen Antigenfaktoren. Abweichungen bestehen hinsichtlich der Titerhöhe, was z. T. als Folge des unterschiedlichen immunsatorischen Impulses angesehen werden kann.

H-Agglutinine treten öfter und reichlicher auf als O-Agglutinine, ob dies mit der durch die begrenzte Vertraglichkeit des O-Antigens (= Endotoxin) beschränkten Applikationsdosis allein zusammenhängt, sei dahingestellt. Der O-Titer überschreitet selten den Wert von 1:100; bei vielen Impfungen sind aber überhaupt keine O-Antigene nachweisbar. Der H-Titer kann beträchtlich über 1:100 hinausgehen. Die Agglutinine erscheinen etwa 1 Woche nach der Impfung im Serum; erreichen 3–4 Wochen später das Titer-Maximum und fallen dann individuell unterschiedlich in den folgenden Monaten allmählich ab, aber selbst 1 bis 1½ Jahre nach der Impfung können H-Agglutinine noch nachweisbar sein.

Für die Beurteilung des Impf Erfolges kann dies sei nochmals betont, aus dem Ergebnis der Widal-Reaktion bei Impfungen kein Rückschluß gezogen werden. Die Verhältnisse liegen hier entschieden anders als z. B. nach Toxoid-Impfungen, wo der Antitoxinspiegel zur Bemessung des Schutzes bzw. erneuter Schutzbedürftigkeit Aufschluß gibt. Es mag cum grano salis angängig sein, den Agglutinin-nachweis nach TAB

Impfung als Anhalt für den Eintritt immunbiologischer Wirkungen zu werten nicht aber das Umgekehrte ohne ihn diese auszuschließen

In anderer Hinsicht kommt den postvakzinalen Agglutininen jedoch erheblich praktische Bedeutung zu: sie storen die Auswertbarkeit der *Widal Reaktion* bei erkrankten Impflingen. Selbst bei jahrelang zurückliegenden Impfungen sind sogenannte „anamnestische Reaktionen“ im Verlauf andersgearteter (nicht salmonellenbedingter) Erkrankungen (z. B. Fleckfieber) nicht ausgeschlossen. Von mancher Seite wird der Widal Reaktion unter solchen Umständen darum jede diagnostische Brauchbarkeit abgesprochen. Bei Krankheitsverdacht ist eine serologische Frühdiagnose aus Titerwerten im Bereich der üblichen postvakzinalen Reaktionen zwar nicht möglich; auch die Feststellung von H-Agglutininen (ausschließlich) ist ohne Beweiswert, aber ein *Ansteigen der Titerhöhe* im Laufe der Erkrankungen, besonders der O-Agglutinine über 1:200, eventuell auch V-Agglutinine über 1:40, vermag doch einen wertvollen Fingerzeig zu geben, der etiologischen Klärung durch bakteriologischen Erregernachweis erhöhte Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Die Möglichkeit der Serodiagnose typhöser Erkrankungen nach Schutzimpfung erweist sich also fraglos als erschwert, aber bei Beachtung der gebotenen Einschränkung doch, sofern man den Aufwand der getrennten Rezeptorenanalyse nicht scheut, nicht als von so geringem Wert, daß ihre Vernachlässigung gerechtfertigt wäre.

Als weitere immunbiologische Reaktion auf die Typhusimpfung wird von manchen Autoren eine *Zustands-Veränderung der normalen Resistenz*, gekennzeichnet durch eine vorübergehende auf ein \approx 10 Tage befristete Dispositionssteigerung für andere Infektionen angenommen, die der Resistenzzunahme durch die dann einsetzende spezifische Immunisierung vorausgehen soll. Die These der sogenannten „negativen Phase“ stützt sich auf Feststellungen von Wright über den Abfall der Normalantikörper (*Opsonine*, *Tropine* u. a.) im Blut im Anschluß an Impfstoffinjektionen. Wie auf S. 153 ausgeführt ist, sie keineswegs bewiesen. Man deutet den Vorgang als Folge einer Bindung der Normalantikörper an das Antigen. *Das verfallend bestehende Schlagwort der „negativen Phase“ wurde von anderer Seite affektiv als Phrase (Cerny) bezeichnet.*

Komplikationen, Indikation und Gegenindikation

Bei der Behandlung dieses Themas muß ein Unterschied gemacht werden im Verhalten normaler Personen (d. h. solcher, die nicht typhusinfiziert sind) und von Personen kurz vor oder in der Inkubation einer typhösen paratyphösen Infektion.

Die Injektion von Typhusvakzinen stellt neben dem dominierenden Provokationsreiz für spezifische Antikörper auch einen solchen auf andere Antigen-Antikörper-Ausinandersetzungen des Organismus dar, also unspezifischer Art. Das Vorliegen einer akuten Erkrankung wird zwar wohl stets eine Kontraindikation zur Typhusimpfung darstellen; bei Vorhandensein latenter unerkannter Infekte liegt eine Stimulierung, aber im Bereich des Möglichen. Mehrfach ist das Aufflackern tuberkulöser Prozesse beschrieben worden, vereinzelt auch die Aktivierung von Herpes lab. und zoster, die Auslösung eines Malaria-Rezidivs, rheumatischen Schubs, appendizitischer Beschwerden bei chronischer Entzündung und anderer Herdreaktionen. Bis zu einem gewissen Grad sind diese Wirkungen nach Vakzineinjektionen vergleichbar der anderer unspezifischer Reizkörper und als Kontraindikationen zu beachten, obwohl sie in Einzelfällen auch günstigen Charakter annehmen können, z. B. bei chronischem Rheu-

matismus Arthritis ■ a Aus diesem Grund wird auch der Vornahme einer Typhus Impfung bei Poliomyelitis Epidemien widerraten um einer Manifestierung eines latenten Infektes vorzubeugen Wie weit man in der pohogefährdeten Saison der Sommer und Herbstmonate überhaupt auf eine Typhus Impfung verzichten soll läßt sich generell kaum entscheiden Für rein prophylaktische Impfungen empfiehlt es sich andere Jahreszeiten zu bevorzugen (optimal Mai/Juni) beim Vorliegen akuter Typhusgefahr muß man Nutzen und Risiko unter den gegebenen Verhältnissen abwägen

An anderen Schäden nach Vakzination wurden beobachtet Neuritiden Meningitis und Enzephalitis Agranulozytose Myoblastose Thrombose Hauterscheinungen urtikarieller und anderer Art anginöse Beschwerden u a Betroffen waren bei den ernsteren Komplikationen vorwiegend Nerven und Gefäßsystem (Zusammenstellung neuerer Litangaben bei Raettig) In Zusammenhang gebracht werden diese Nebenwirkungen teils mit dem (Endo)Toxin teils mit allergischen Vorgängen Einzelne Fälle von Impfschaden sind tödlich verlaufen Bingold charakterisiert das Risiko der Typhus Impfung trotzdem als sehr gering er rechnet mit einer *Komplikationsrate* schwererer Fälle von etwa 1 : 150 000 Die Vertraglichkeit der Impfung bzw die Häufigkeit der Nebenwirkungen stehen dies sei abschließend nochmals hervor gehoben mit der Art des verwendeten Impfstoffes und des (prävakzinalen) Gesundheitszustandes der Impflinge in unmittelbarem Zusammenhang so eng daß jede Zahlenrelation doch nur als Beispiel der durchschnittlichen Größenordnung zu verstehen ist Selbst über die sehr umfangreichen Impfreaktionen der ersten Nachkriegszeit (z B obligatorisch in Niedersachsen DDR u ■ Orten) sind recht verschieden lautende Urteile abgegeben worden (vgl 6)

Kontraindiziert ist die Typhus Schutzimpfung daher bei Infektionen anderer Art (im Erkrankungs Inkubations und Rekonvaleszenzstadium besonders bei Tuberkulose Poliomyelitis Malaria Herpes labialis u H zoster) und rheumatischen Schüben

Die *Indikationsstellung* ist besonders sorgsam zu prüfen bei älteren Personen (Vorliegen von Gefäß und Nervenerkrankungen) Allergikern bei regionärer Zunahme der Polio Fälle u a

Die Verringerung der Impfdosen und die Vergrößerung der Impfintervalle kann u U zu einer besseren Vertraglichkeit beitragen.

Impfung zu Epidemiezeiten (Inkubationsimpfung)

In der Natur jeder aktiven Schutzimpfung liegt die Prämisse den Erkrankungsschutz rechtzeitig ■ h vor der Infizierung zu schaffen Bei den Impfungen aus äußerem Anlaß z B bei beruflicher Gefährdung (Krankenpflegepersonal) vor der Ausreise in starker endemisch verseuchte Gebiete oder bei der Einziehung von Truppen wird diese Voraussetzung erfüllt Ganz anders liegen die Verhältnisse bei Ausbruch einer Epidemie unter einer nichtgeimpften Bevölkerung Im engeren Verseuchungs Umkreis läßt sich nicht erkennen wer bereits infiziert ist und sich in der 1 bis 3wöchigen (im Durchschnitt etwa 2wöchigen) Inkubation befindet Besteht unter solchen Verhältnissen überhaupt noch die Möglichkeit zu einer günstigen Auswirkung der Impfung oder ist eher mit einem nachteiligen Einfluß im Sinne einer Aktivierung der Infektion zu rechnen? Beeinträchtigt die — oben diskutierte — negative Phase im An

schluß an die Impfung die Chancen der Infektiöswaltung? Stellt die Inkubation einer typhösen Infektion eine ähnliche Kontraindikation für die Impfung dar wie sie für die Infektionen anderer Art geltend gemacht werden muß? Diese Fragen sind außerordentlich bedeutsam. Letzten Endes hängt von ihnen ab wie weit man bei akuten Epidemien Ausbrüchen in Abwägung eines etwaigen Risikos von Impfschaden in Einzelfällen einer bedrohten Bevölkerung einen Impfschutz anempfehlen oder gar anordnen darf.

Diskutiert wird über dieses Thema schon seit dem 1. Weltkrieg, wo besonders schwere Erkrankungsverläufe nach einer Impfung im Inkubationsstadium von einigen Autoren beschrieben, von anderen derartige Zusammenhänge negiert wurden. Auch eine Provokationswirkung der Impfung mit vermehrter Erkrankungszahl wurde angegeben (Krech u. a.) von anderer Seite aber nur als eine beschleunigte Vorwegnahme des Erkrankungseinbruchs bei gleichbleibender Gesamtbilanz gedeutet (Otto u. Schäfer [18] ausführlich bei Raetig [21] S. 135 u. f.).

1916 teilte Rößle [22] den Sektionsbefund von 5 Todesfällen im Anschluß an eine kurz vorausgegangene Typhusimpfung während der Berliner Epidemie 1915 mit, bei denen er ausgedehnte hämorrhagische Reaktionen und Schleimhautblutungen nachweisen konnte, die er als „Herdreaktion an den typhösen Krankheitsorten und als Äußerungen rasch erfolgender Umstellung der Endothelien“ interpretierte. Das Reaktionsbild trug offensichtlich Züge allergischer Veränderungen, wieweit es pathogenetisch dem Schwartzman-Sanarelli-Phänomen entsprach, läßt sich nicht entscheiden.

Raetig [21] berichtete auf Grund ausgedehnter Erfahrungen bei der Typhusepidemie in Mecklenburg 1943–1947 und der Analyse von 1700 Inkubationsimpfungen, außerdem gestützt auf das Ergebnis einer Ärztemfrage dort, über folgende Beobachtungen:

1. Bei Personen, die innerhalb von 48 Stunden nach der 1. Injektion von Typhusvakzine erkrankten, verlief die Erkrankung schwerer, mit mehr Komplikationen und einer höheren Letalität (24,5% unter 204 Fällen) als bei Nichtgeimpften (19% Letalität).
2. Bei Personen, die nur 1 (oder auch 2) Impfstoffapplikationen erhalten hatten, also unvollständig geimpft waren, bewirkte die Impfung innerhalb der nächsten 48 Stunden sowohl eine Verkürzung der Inkubationszeit als auch eine überdurchschnittliche Häufung der Erkrankungsausbrüche. Da eine Erhöhung der Gesamtmorbidity der Inkubationsgeimpften aber nicht nachweisbar war, handelte es sich offenbar um eine Vorwegnahme auch sonst manifest gewordener Erkrankungen.
3. Bei Personen, die die 2. Impfstoffapplikation oder eine Wiederholungsimpfung erhalten hatten, zeigten sich keinerlei nachteilige Impfwirkungen, stattdessen aber eine deutliche Letalitätsminderung gegenüber ungeimpften Erkrankten.

Raetig sieht in der Störung immunbiologischer Vorgänge während der Inkubationsphase durch die 1. oder 2. Vakzine-Applikation bei noch unvollständig immunisierten Personen die Ursache des — in einer negativen Phase — vorzeitig provozierten Erkrankungsausbruchs und der schlechteren Prognose. Bei ausreichend vorgeimpften Personen (2 Injektionen können hierzu bereits genügen) vermag eine Impfstoffapplikation nicht mehr die Auseinandersetzung mit eindringenden Typhus-Erregern zu beeinträchtigen.

Auf Grund seiner Erfahrung lehnt Raetig das Impfen im Epidemiefall ab, weil sie — bei bereits inkubierten Personen Erkrankungen provozieren und zu besonders bosartiger Verlaufsform des Typhus Veranlassung geben kann und weil sie — auch bei gut funktionierendem Meldewesen und eifrigster Organisation der Impfung zu spät kommt, um der geimpften Population noch einen wirksamen Schutz gegen schwere Erkrankung geben zu können.

Untersuchungen über Inkubationsimpfungen liegen im Schrifttum nur recht spärlich vor. Von Bertram [2] wurde eine Typhus-Epidemie beschrieben, die 1941 unter Verpflegungsteilnehmern eines Pariser Soldatenheimes ausgebrochen war und bei der sich der Infizierungszeitpunkt ziemlich genau festlegen ließ. Durch einen Zufall wurde bei

matismus, Arthritis u. a. Aus diesem Grund wird auch der Vornahme einer Typhusimpfung bei Poliomyelitis-Epidemien widerraten, um einer Manifestierung eines latenten Infektes vorzubeugen. Wie weit man in der poliogefährdeten Saison der Sommer- und Herbstmonate überhaupt auf eine Typhusimpfung verzichten soll, läßt sich generell kaum entscheiden. Für rein prophylaktische Impfungen empfiehlt es sich, andere Jahreszeiten zu bevorzugen (optimal Mai/Juni), beim Vorliegen akuter Typhusgefahr muß man Nutzen und Risiko unter den gegebenen Verhältnissen abwägen.

An anderen Schäden nach Vakzination wurden beobachtet: Neuritiden, Meningitis und Enzephalitis, Agranulozytose, Myoblastose, Thrombose, Hauterscheinungen urtikareller und anderer Art, anginöse Beschwerden u. a. Betroffen waren bei den ernstesten Komplikationen vorwiegend Nerven- und Gefäßsystem (Zusammenstellung neuerer Lit.angaben bei Raettig). In Zusammenhang gebracht werden diese Nebenwirkungen teils mit dem (Endo-)Toxin, teils mit allergischen Vorgängen. Einzelne Fälle von Impfschäden sind tödlich verlaufen. Bingold charakterisiert das Risiko der Typhusimpfung trotzdem als sehr gering; er rechnet mit einer Komplikationsrate schwererer Fälle von etwa 1:150000. Die Verträglichkeit der Impfung bzw. die Häufigkeit der Nebenwirkungen stehen dies sei abschließend nochmals hervorgehoben mit der Art des verwendeten Impfstoffes und des (prävakzinalen) Gesundheitszustandes der Impflinge in unmittelbarem Zusammenhang, so eng, daß jede Zahlenrelation doch nur als Beispiel der durchschnittlichen Größenordnung zu verstehen ist. Selbst über die sehr umfangreichen Impfreaktionen der ersten Nachkriegszeit (z. B. obligatorisch in Niedersachsen, DDR u. a. Orten) sind recht verschiedenen lautende Urteile abgegeben worden (vgl. 6).

Kontraindiziert ist die Typhus-Schutzimpfung daher bei Infektionen anderer Art (um Erkrankung, Inkubations- und Rekonvaleszenzstadium besonders bei Tuberkulose, Poliomyelitis, Malaria, Herpes labialis u. II-Zoster) und rheumatischen Schüben.

Die Indikationsstellung ist besonders sorgsam zu prüfen bei älteren Personen (vorliegen von Gefäß- und Nervenkrankungen), Allergikern bei regionaler Zunahme der Polio-Fälle u. a.

Die Verringerung der Impfschäden und die Vergrößerung der Impfintervalle kann zu einer besseren Verträglichkeit beitragen.

Impfung zu Epidemiezeiten (Inkubationsimpfung)

In der Natur jeder aktiven Schutzimpfung liegt die Prämisse, den Krankheitsschutz rechtzeitig d. h. vor der Infizierung zu schaffen. Bei den Impfungen aus äußerem Anlaß z. B. bei beruflicher Gefährdung (Krankenpflegepersonal) vor der Ausreise in stärker endemisch verseuchte Gebiete oder bei der Einziehung von Truppen wird diese Voraussetzung erfüllt. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei Ausbruch einer Epidemie unter einer nichtgeimpften Bevölkerung. Im engeren Verseuchungs-Umkreis läßt sich nicht erkennen, wer bereits infiziert ist und sich in der 1. bis 3. Woche (im Durchschnitt etwa 2 Wochen) Inkubation befindet. Besteht unter solchen Verhältnissen überhaupt noch die Möglichkeit zu einer günstigen Auswirkung der Impfung oder ist eher mit einem nachteiligen Einfluß im Sinne einer Aktivierung der Infektion zu rechnen? Beeinträchtigt die — oben diskutierte — negative Phase im An-

Raettig vergleichbar sein. Ähnlich minutöse Erhebungen wie sie von *Raettig* unter Bezug des Erkrankungsverlaufes auf das Intervall zwischen den Terminen der Impfung und des Erkrankungsausbruches und auf den Charakter der Impfung (1. 2. Injektion oder Wiederholungsimpfung) angestellt worden sind, wurden allerdings von anderen Autoren nicht bekannt gegeben. Auch an Ausdehnung haben aller Wahrscheinlichkeit nach die Epidemie in Mecklenburg und Berlin die epidemische Typhuszunahme in den westdeutschen Bundesländern übertroffen, so daß hier von vornherein weniger Fälle von Inkubationsimpfungen vorkamen. Andererseits darf nicht übersehen werden, daß damals die Bevölkerung in Berlin und Ostdeutschland sich in einem wesentlich schlechteren Ernährungs- und Allgemeinzustand befand, dessen Rolle beim Zustandekommen der von *Rosle* beschriebenen anatomischen Veränderungen als Niederschlag biologischer Vorgänge (pathergischer Reaktionen) nicht zu umreißen ist.

Um nun abschließend nochmals die Kernfrage aufzugreifen, ob man während einer Typhus-Epidemie Typhus-Schutzimpfungen vornehmen darf, so erscheint unter Berücksichtigung der vorliegenden Erfahrungen folgende Einstellung als berechtigt:

Richtlinien für die Typhusschutzimpfung in Epidemiezeiten

1. Wiederholungsimpfungen können unbedenklich durchgeführt werden (ausgenommen die oben aufgezählten Kontraindikationen).
2. Mit Erstimpfungen soll gegebenenfalls so früh wie möglich (nach Bekanntwerden der Epidemie) begonnen werden, um Inkubationsimpfungen zu vermeiden (aber ob es eine war, weiß man ja erst hinterher). Kleine Dosen sind zu bevorzugen (*Schafer* [23]) bei subkutaner Applikation 0,1–0,25 und 0,5 ccm bei intrakutaner Applikation 0,1–0,1 und 0,2 ccm. Der Gemeine Nutzen überwiegt bei Epidemien eine evtl. Impfschädigung im Einzelfall.
3. Personen der Wohn- und Arbeitsplatz-Gemeinschaft Typhus-Krankler werden nicht geimpft.
Das Auftreten initialer Erkrankungserscheinungen erlaubt eine rasche Verdachtsdiagnose und Einleitung antibiotischer Therapie; rechtzeitige antibiotische Behandlung vermag in der Regel die Prognose ähnlich günstig zu gestalten wie eine Impfung. Rückschläge psychologischer Art auf die Impfbereitschaft der Bevölkerung wie sie nach Impfschaden leicht auftreten lassen sich bei diesem Vorgehen unter möglichster Meidung aller Gelegenheiten zu Inkubationsimpfungen am ehesten verhüten.
4. Schwere Impfschäden müssen umgehend zur Meldung gebracht werden und geben Veranlassung, die Weiterführung der Impfkaktion nochmals zu überprüfen.
5. Abgelagerte Impfstoffe sind frischen vorzuziehen.

Schließlich sollen bei der Frage, ob in die Epidemie geimpft werden soll oder nicht, das Ergebnis der Ermittlungen über die Epidemie-Ursache und der bisherige Epidemieverlauf mitberücksichtigt werden. Die Dinge liegen anders, wenn die Epidemiequelle inzwischen erkannt und ausgeschaltet werden konnte (z. B. verseuchter Brunnen) und darum mit einem raschen Nachlassen der Explosions-Epidemie gerechnet werden kann, als bei kausal unklarer Situation. Dabei darf nicht übersehen werden, daß bis zur Erkennung der Epidemie in der Regel 2–3 Wochen (Inkubationsdauer verzögerte Meldungen) vergehen. Die Organisation der Impfkaktion und Entwicklung

einem Großteil der Verpflegungsteilnehmer nach der Infizierung vor Ausbruch der Erkrankungsfälle also in der Inkubationszeit eine Typhusimpfung vorgenommen (wahrscheinlich wenn auch nicht ausdrücklich erwähnt hat es sich dabei allerdings wohl um eine Wiederholungsimpfung gehandelt). Ein Erkrankungsbefall von 94 ($\approx 7.0\%$) unter 1236 Soldaten die im Soldatenheim gegessen und während einer evtl. Inkubation geimpft worden waren steht einem Erkrankungsbefall von 51 ($= 32.7\%$) unter 156 nichtgeimpften Zivilisten gegenüber. Der Verlauf des Typhus bei den während der Inkubationszeit geimpften Soldaten war wesentlich leichter als bei denen deren Impfung länger zurücklag. Bertram hält diese Beobachtungen als eine Widerlegung der Auffassung einer negativen Phase des Impfschutzes bei einer während der Inkubationszeit durchgeführten Schutzimpfung. Diese Feststellungen stehen nicht ohne weiteres im Gegensatz zu den andersartigen Beobachtungen von Raettig bei Erstimpfungen.

Das Fazit von Raettig hat die Versammlung deutscher Hygieniker 1949 in Frankfurt ("in beträchtliche Unruhe versetzt und Widersprüche herausgefordert. Rodenwaldt (7) hob hervor, daß auch die Erfahrungen ausgedehnter Massenimpfungen bei Cholera und Shiga Ruhr das Vorhandensein einer "negativen Phase" ausschließen lassen. Krey (7) erinnerte an die Einstellung der Sanitätsinspektion der deutschen Wehrmacht im letzten Krieg: Fortsetzung der — zumindestens nicht schädenden — Wiederimpfung in der Inkubationszeit solange kein Fieberanstieg erfolgt" (Gutzelt). Weiter gab er bekannt, daß 1946/47 bei Impfungen in Hessen während einzelner lokaler Epidemien keinerlei Zwischenfälle gemeldet wurden.

Die Einstellung zur Frage *Impfung bei Epidemien* war in der Nachkriegszeit bei den Gesundheitsverwaltungen der einzelnen Bundesländer recht unterschiedlich. Bayern, Württemberg, Baden, Nordrhein-Westfalen führten die Impfungen durch. In Rheinland-Pfalz wurden Hausgemeinschaften Typhus oder sonstiger Infektionskrankter ausgenommen. In Niedersachsen wurden Typhus Exponente für 3 Wochen (Inkubation) zurückgestellt. Als Ergebnis wurde 1949 angegeben (Krey (7)).

in Bayern: „stärkere Reaktionen bei Impfungen während der Inkubation kommen vor sind aber erträglich“

in Rheinland-Pfalz: „nennenwerte ernste Impfstörungen wurden nicht beobachtet. Dabei haben sich — unter Einhaltung bestimmter klinischer Gegenindikationen im Einzelfall — die Impfungen auch nach Ausbruch einer Epidemie bewährt“

in Niedersachsen: „Impfschädigungen wurden nicht berichtet (bei obligatorischer Durchführung im ganzen Land 1946/47)“

in Baden: eine Impfung in der "negativen Phase" braucht man nicht zu fürchten. Das Ausmaß der evtl. Schaden steht in keinem Verhältnis zu den positiven Erfolgen, die durch eine Impfung herbeigeführt werden. (Siebeck)

in Nordrhein-Westfalen: Trotz anscheinend etwas schwerer als früher verlaufender Allgemeinreaktion nach Typhusimpfung werden Bedenken in eine Epidemie hineinzuimpfen für nicht berechtigt gehalten.

in Berlin: Zwischenfälle bei der obligatorischen Impfung 1947 (vgl. Rößle) wurden der Anlaß von der Wiederholung einer solchen Impfkation im folgenden Jahr abzusehen (Lentz [14]).

In zahlreichen Bundesländern sind also in der ersten Nachkriegszeit Hunderttausende von Typhus Impfungen vorgenommen worden ohne daß wie in Mecklenburg oder Berlin ähnlich nachteilige Auswirkungen zur Kenntnis gelangt wären. Hierbei dürfte es sich — im Gegensatz zu dem Panzer Fall — vorwiegend auch um Erstimpfungen gehandelt haben und in dieser Hinsicht mit dem Beobachtungsmaterial von

soll Ein bevorzugter Befall der mittleren Altersklassen (etwa 2 und 3 Jahrzehnt) vorwiegend bei Frauen ist bei Typhus schon seit langem bekannt.

Die Morbiditätsstatistik weist für das Kindesalter auf Grund der registrierten Typhusfälle wesentlich niedrigere Zahlen auf, vielleicht auch weil der öfters atypische Infektionsverlauf bei Kindern leichter einer auf das klassische Symptombild orientierten Diagnostik entgeht. Gleiche Besetzung der Altersgruppen unter der geimpften und nichtgeimpften Population ist darum Vorbedingung einer Untersuchung des Impf Erfolges: ein größerer Anteil von Kindern unter den Nichtgeimpften, d. h. ein relativ kleinerer Anteil der anfälligeren Erwachsenenengruppe führt zwangsläufig zu einer Senkung der Gesamtmorbidität und dementsprechend zu einer Verkleinerung der Spanne zur Impfungs Morbidität. Beim männlichen Geschlecht bleibt die Erkrankungsbereitschaft beträchtlich hinter der des weiblichen zurück: sie nimmt zwar auch vom Ende des 1. Jahrzehnts an zu und liegt ähnlich wie beim weiblichen Geschlecht bis etwa zum Ende des 5. Jahrzehnts höher als in der Kindheit, erreicht aber keineswegs die gleichen Grade wie jene. Eine etwas niedrigere Männer Morbidität bei einer Typhus Epidemie liegt wie bei manchen anderen Infektionen (vgl. *Schafer* [26]) durch aus im Bereich des Normal Physiologischen und hat mit früheren Wehrdienst Impfungen nichts zu tun. Daraus ergibt sich als weitere Forderung für die Bemessung eines Impf Erfolges: Die Geschlechtsverteilung unter der geimpften und nichtgeimpften Population muß ebenfalls einigermaßen übereinstimmen: nicht nur in der Gesamtbilanz, sondern auch in der Vertretung der einzelnen Altersstufen.

Nachstehend werden einige Berichte über Impfaktionen aufgeführt: ausführlichere Darstellung findet sich u. a. bei *Raetig*, *Baerthlein* (1), *Pfeiffer* (17), *Schmidt* (27) u. a.

Typhus Morbidität bei Geimpften

Um die Jahrhundertwende brachte *Wright* eine Übersicht über die Erfahrungen mit der Schutzimpfung unter englischen Kolonialtruppen in Indien, Ägypten, Südafrika u. a. Die Morbidität der Geimpften lag im Durchschnitt um die Hälfte bis zu einem Drittel niedriger als bei den Ungeimpften.

Zahlreiche Autoren berichteten in den folgenden Jahren über ähnlich günstige Wirkungen der Impfung hinsichtlich einer Senkung der Erkrankungshäufigkeit. Der Ausbruch des 1. Weltkrieges gab darum Veranlassung, die Durchimpfung der Truppen vorzunehmen, was in den einzelnen Armeen zu unterschiedlichen Zeiten geschah. *Raetig* beklagt das Versaumnis, systematisch beweiskräftiges Material für eine vergleichende Morbiditätsstatistik gesammelt zu haben: er glaubt, sich deshalb dem skeptischen Urteil *Friedbergers* anschließen zu müssen, der die Epidemien „als kaum beeinflusst durch die Impfung“ bezeichnet. *Pfeiffer* vertrat demgegenüber in seinem zusammenfassenden Rückblick auf den Krieg Typhus nachdrücklich eine gegenteilige Auffassung. Als Endresultat ergibt sich, daß die so auffällig geringe Morbidität und Sterblichkeit unserer Millionenheere an Typhus ganz wesentlich als ein Erfolg der Typhus Schutzimpfungen aufzufassen ist. Das Hauptargument für die ausschlaggebende Rolle der Schutzimpfung ergibt sich aus der Tatsache, daß alle die anderen infektiösen Darmprozesse wie Paratyphus und Ruhr (gegen die nicht geimpft wurde, Ref.) unseren hygienischen Bestrebungen und Maßnahmen zum Trotz all die Jahre

eines wirksamen Impfschutzes sind mit weiteren 2-3 Wochen zu veranschlagen. Sollte die Epidemiekurve sowieso bereits im Fallen begriffen sein, wird dies nachhaltig die Überlegungen bezüglich evtl. Impfungen beeinflussen. Bei nur mäßiger Mehrung der Erkrankungsfälle kann im Vertrauen auf die antibiotischen Behandlungsmöglichkeiten (Chlormycetin) abgewartet werden.

Ergebnisse der Typhusschutzimpfung

Für die Beurteilung des Wertes einer Schutzimpfung sind grundsätzlich 2 Indikatoren gegeben. Die Erkrankungshäufigkeit und die Erkrankungsschwere der Impflinge im Vergleich zu Ungeimpften. Die Morbidität ergibt sich aus dem Bezug der Erkrankungsfälle zur Bevölkerungsziffer richtiger jedoch zur Zahl der Exponierten unter dem geimpften und ungeimpften Bevölkerungsteil. Die letztere Einschränkung wird bei Erhebungen nicht immer gebührend beachtet, obwohl es ohne weiteres einleuchten muß, daß von einem Impfschutz nur dann gesprochen werden kann, wenn eine Infizierung vorgelegen bzw. die Chance dazu in gleichem Maß d. h. auch mit annähernd gleichen Infizierungsquantitäten und gleichen Erregerstämmen bestanden hat. Korrelationen verschiedener Epidemien in verschiedenen Gegenden und zu verschiedenen Zeiten sind darum stets mit Vorbehalt zu werten. Gute Vergleichsmöglichkeiten bieten begrenzte Seuchenausbrüche in einer teilgeimpften, gleich exponierten Bevölkerung.

Differenzen der genannten Gradmesser Morbidität und Letalität sind auf die Wirkung einer Impfung nur beziehbar, wenn keine sonstigen Einflüsse unterschiedlicher Größenordnung mit im Spiele sind, also z. B. eine leidlich einheitliche Diagnostik (Grundlage der Morbiditätsberechnung) und Therapie (bezüglich des Vergleiches von Verlaufsschwere bzw. Letalität) vorausgesetzt werden können. Je mehr Krankenhäuser in die Behandlung der Epidemie Fälle eingeschaltet werden müssen, um so größere Abweichungen andersbedingter Natur sind unausbleiblich und schmälern die Analyse eines etwaigen Impfschutzes.

Bei der Prüfung des Impfschutzes treffen die erhobenen Befunde zunächst nur für die gegebenen Verhältnisse zu, den Personenkreis hinsichtlich seiner Immunisierbarkeit (Ernährungszustand) und die Art des verwendeten Impfstoffes. Ob und wie weit Rückschlüsse verallgemeinert werden können, hängt davon ab, wie weit die jeweiligen Verhältnisse ein besonderes Gepräge tragen. Gewinnung und Präparationsweise des Impfstoffes sind gleichfalls zu beachten, z. B. ob der Impfstoff Vi-Antigen haltige Stämme enthielt oder wie die Bakterienabtötung geschah, durch Hitze, Formalin und dgl. oder ob z. B. Phenol oder Alkohol zur Konservierung diente.

Weiterhin von Belang ist die Feststellung des Durchimpfungsgrades der Bevölkerung und seiner Beziehung zum Epidemieverlauf. Bei länger anhaltenden Epidemien mit variablem (ansteigendem) Durchimpfungsgrad kann die Impflings Morbidität nur für kleinere Zeiträume etappenweise unter Bezug auf die Zahl der jeweils unter Impfschutz stehenden Personen nicht auf die Zahl der bei Epidemienende schließlich durchgeimpften Personen ermittelt werden. Die Errechnung des Prozentanteils von Impflingserkrankungen an der Gesamterkrankung unter Bezug auf den jeweiligen Durchimpfungsgrad der Bevölkerung (vgl. Raetzel) ist ein nicht ausreichend genaues Verfahren. Es ist ferner ein Unterschied ob eine durchgeimpfte Bevölkerung in eine Epidemie gerät, wobei zu ermitteln ist, wie lange die letzte Impfung zurückliegt, oder ob mit der Impfkation erst während der Epidemie begonnen wird. Im Erkrankungsfall ist die Angabe von Wichtigkeit, ob diese Impfung komplett mit 3 Injektionen (Dosis!) vorgenommen oder vorzeitig abgebrochen worden ist.

Die individuelle Erkrankungsbereitschaft wird noch von weiteren Faktoren beeinflusst, von denen hier nur die Rolle von Alter und Geschlecht herausgegriffen sein

gen gegenüber *Leit.* (14) bezeichnete die Impfung der gesamten Berliner Bevölkerung 1945 und ebenso die Wiederimpfung 1946 als eine außerordentlich wirksame Maßnahme die weitere Epidemieausbreitung zu verhindern. Auf der Hygienikertagung 1947 in Göttingen verwies *Wohlrab* (6) auf die 1946 dreifach höhere Typhusmorbidität (14‰) im ungeimpften Land Braunschweig im Vergleich zu den unter ähnlichen äußeren Verhältnissen stehenden Bezirk Hannover mit nur 4,5‰ wo geimpft worden war.

Die große Typhus Paratyphus Epidemie in Mecklenburg 1945—1947 mit über 46 000 Erkrankungen wurde sehr eingehend von *Raettig* bearbeitet. Er kommt zu dem Resümee daß in dieser Epidemie die Schutzimpfung im Kindes und Jugendlichenalter die Typhusmorbidität in geringem Maße herabzusetzen vermochte während sie im Alter jenseits des 5. Lebensjahrzehntes die Typhusmorbidität in demselben Maße erhöhte. Die Schutzimpfung hat also in jugendlichem Alter etwas geholfen während sie im höheren Alter die Geimpften für Typhus anfälliger gemacht hat also geschadet hat. Das Ergebnis zeigt daß sich Vorteil und Nachteil in der Gesamtbetrachtung ausgleichen. Im Vergleich zu den Beobachtungen bei früheren Epidemien kommt *Raettig* zu dem Schluß daß die morbiditätsenkende Impfwirkung im Laufe der letzten 50 Jahre abgenommen habe wofür er als wahrscheinliche Ursache die Entstehung immunresistenter Typhusstämme zur Diskussion stellt.

Die *Raettig*sche Arbeit verdient Anerkennung wegen ihres deutlichen Strebens um eingehende Analyse des Beobachtungsmaterials und kritischer Differenzierung der Kollektive nach Alter Geschlecht und dgl. Wie weit seine Erhebungen unter den Kranken hinsichtlich der entscheidenden Frage „Impfung ja oder nein?“ über jeden Zweifel erhaben sind ist allerdings eine andere Frage. Kann man in einer Zeit wo einerseits auf die Unterlassung der Impfung Repressalien standen (Entzug der Lebensmittelkarte 1945—1947 in Ostdeutschland!) andererseits publik gewordene Fälle gesteigerter Impfreaktionen (vermutlich noch aufgebauscht in der Fama) die Impfwilligkeit dämpfen von ungeimpften Kranken überhaupt ein zuverlässiges Geständnis ihres Versäumnisses erwarten? Von *Piorkowski* (18) wurde auf Grund seiner Erfahrungen (im Bezirk Potsdam) darauf hingewiesen daß ein nicht geringer Prozentsatz von Patienten sich aus Angst vor Zwangseinweisung in die Krankenhäuser mit Erfolg den ärztlichen Kontrollen entzogen habe. Anlaß dazu hatten die Ungeimpften zweifellos mehr als die Geimpften. Weiter erwähnt der gleiche Autor daß von 9 in einer Woche eingelieferten Typhusfällen 7 erst nach längerem Leugnen schließlich ihre Nichtimpfung zugegeben hatten.

Die *Raettig*schen Feststellungen hatten bei Erscheinen seines Buches vielfach Beachtung gefunden und Besorgnis ausgelöst. Ohne morbiditätsmindernde Wirkung ist die Impfprophylaxe bei Typhus so gut wie erledigt. Die günstigere Gestaltung des Erkrankungsverlaufes und der Prognose erwartet die Bevölkerung heutzutage von der antibiotischen Therapie. Berechtigten die *Raettig*schen Unterlagen wirklich zu einer solchen Entscheidung? Keine verantwortliche Gesundheitsbehörde wird es wagen dürfen den nur bedingten Aussagewert der Erhebungen anlässlich der Mecklenburger Typhusepidemie 1945—1947 und der damaligen Impferfolge zu übersehen und wegen der damals scheinbar gleich hohen prozentualen Erkrankungsziffer Geimpfter und Ungeimpfter darüber das andersgeartete Urteil vieler Autoren auf Grund früherer Feststellungen zu ignorieren. Den *Raettig*schen Angaben sollte aber damit Rechnung getragen werden daß bei neuen Impfaktionen die Unterlagen von vorne herein systematisch und sorgsamer als es vielfach bisher geschehen ist nach den

hindurch in ungemindertem und sogar steigendem Maße in den Armeen sowohl an der West wie an der Ostfront verbreitet waren. II Schmidt bekennt sich zu dem gleichen Schluß und schrieb 1940 „Im Vergleich zu der Typhusmorbidity von 9% der Kopfstärke der deutschen Feldarmeen 1870/1871 betrug diese Zahl im ersten Jahre des Weltkrieges nur 1 02% und verringerte sich in den nächsten Jahren noch weiter bis etwa 0 3%, d. h. also auf den 30 Teil der Morbidity vor der Einführung der Schutzimpfung wobei noch die viel größere Typhusverseuchung der Kriegsschauplätze des Weltkrieges besonders im Osten und Südost zu berücksichtigen ist.“ Für Raettig wiegen dagegen die im deutschen Heer vorgekommenen über 100 000 Typhus Erkrankungen schwer genug, daß „von einer vollen Bewahrung der üblichen Typhus immunisierungsmethode jedenfalls nicht gesprochen werden kann“.

Im französischen Heer ging nach Einführung der Typhus Impfung die Morbidity auf den 7 Teil (1917) zurück. Die Einbeziehung der Paratyphus Vakzine 1918 hatte prompt einen weiteren Abfall der typhösen Erkrankungen zur Folge. *Bingold* (4) führt eine Äußerung des alliierten Oberbefehlshabers im 1 Weltkrieg, Marschall Foch, an, der die von Vincent organisierte Impfreaktion während der Schlacht um Verdun einen „medizinischen Marsieg“ genannt habe. Ähnlich günstige Erfahrungen wurden von vielen Autoren auch von den übrigen alliierten Heeren mitgeteilt.

Raettig macht dagegen geltend, daß nicht eine einzige Arbeit mit direktem Morbidityvergleich aus dem ersten Weltkrieg vorliegt, die genügend große Zahlen oder beweiskräftige Argumente für die Senkung der Typhusmorbidity durch die Schutzimpfung vorlegt. Dies ist zwar nicht zu widerlegen, aber jeder unvoreingenommene Betrachter wird es für sehr unwahrscheinlich halten, daß eine so große Anzahl Kliniker und Hygieniker in aller Welt mit ihrem günstigen Urteil über den Impfnutzen angesichts der relativ niedrigen Erkrankungsziffern einer unkritischen Autosuggestion erliegen sein soll. Gewiß ist die Zahl von über 100 000 Typhusfällen im deutschen Heer beträchtlich, wie viele hatten es aber sein können, wenn statt einer Morbidity von 3% wie im letzten Kriegsjahr eine von 9% wie 1870/1871 geherrscht hätte?

Der Beziehung des Morbidityrückganges auf andere Faktoren, z. B. Durchseuchungsimmunität wie es von *Friedberger* vorgebracht wurde, ist schon *Pfeiffer* entgegengetreten mit dem überzeugenden Hinweis, daß dazu die Infektionsverbreitung von nur einigen Promille Erkrankter doch viel zu gering war. Für die von Raettig angenommene „Grundimmunität“ der Männer als Folge ihres Aufenthaltes in unhygienischem Milieu des Kriegseinsatzes trifft dies ebenso zu.

Für den 1 Weltkrieg existiert deutscherseits leider keine Auswertung der Kriegsepidemien. Da alle Heere gempft in den Krieg zogen, ist ein strenger Morbidityvergleich unter denselben Expositionsbedingungen zwischen einem gempften und nichtgempften Personenkreis ebenso wenig zu erwarten wie im 1 Weltkrieg. Aufschlußreich ist die bereits schon einmal erwähnte Epidemie unter den Essensteilnehmern eines Pariser Soldatenheimes, weil hier auch ziemlich gleiche Infektionsbedingungen unterschiedslos für Gempfte und Nichtgempfte gegeben waren. Die Erkrankungsrate unter den 1236 gempften Soldaten von 7 6% macht noch nicht einmal ein Viertel von den 32 7% der ungepmpften Zivilisten aus. Ein solches nicht widerlegbares Ergebnis eindeutigen Schutzeffektes vermag indirekt doch auch zur Stütze anderer gleichgesinniger durch direkte Kontrollerhebungen aber nicht erwiesener Befunde beizutragen.

Über die Beurteilung des Imperfolges hinsichtlich Morbiditysenkung bei der Bekämpfung der Nachkriegsepidemien in Deutschland stehen sich auch zwei Meinun-

Epidemie einen günstigen Einfluß auf die Schwere und den Ablauf des ausgebrochenen Typhus (im Gegensatz zur morbiditätsmindernden Impfwirkung) lediglich bei Inkubationsgeimpften sah er mehr leichtere Verlaufsformen. *Jordan u Jones* (13) sind auf Grund ihrer Kriegserfahrungen bei englischen Truppen der gleichen Ansicht, daß bei einer Überwindung des Erkrankungs Impfschutzes (durch massive Infektion) die Krankheit dann nicht leichter verläuft. Auch *Horing* (12) neigt dazu keinen begünstigenden Einfluß auf den Erkrankungsverlauf anzunehmen. Gegenteiliger Ansicht ist *Fabricius* (8) der bei der Epidemie 1945/1946 eine Verminderung der schweren Fälle als erwiesen betrachtet. Im Prinzip wiederholt sich die Situation wie sie bei der Erörterung der Impfwirkung auf die Morbidität bereits angetroffen wurde. Die Durchsicht der Literatur zeigt keine Einhelligkeit, einem Großteil von Befürwortern eines Impferfolges stehen auch Stimmen von Autoren gegenüber die eine Abschwächung der Erkrankungsschwere vermißt haben. An diesem Bild änderte sich auch nichts mehr wenn die Schrifttums Zitate noch in extenso fortgesetzt wurden. Nur auf die Analyse der Impfwirkung bei der großen Epidemie in Mecklenburg 1945—1949 soll noch etwas näher eingegangen werden.

Raettig fand eine statistisch gesicherte Letalitätsminderung von 19% bei ungeimpften Typhuskranken auf 11,2% und bei Paratyphusfällen von 5,2 auf 1,4%. Auch bei komplikationserschwerem Verlauf blieben die Geimpften durchweg im Vorteil. Die Komplikationshäufigkeit war bei Typhus unverändert gleich bei Paratyphus Kranken geringer als bei Ungeimpften. Bei Typhus Rezidiven lag die Letalität ebenfalls um rund ein Drittel niedriger. bemerkenswert ist hier die relative Höhe der Letalitätsbelastung mit 6,9% (Ungeimpfte) was ein bezeichnendes Licht auf die generell beeinträchtigte Immunisierungsfähigkeit dieser Kranken in der ernährungsbeschränkten Nachkriegszeit wirft. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer war bei Geimpften (Typhus und Paratyphus Kranken) etwas kürzer. Bei schweren Typhuserkrankungen Geimpfter die dann letal verheben lag das Maximum der Sterbeterminale etwas früher (anfangs der 3. Woche) als bei den Ungeimpften (Ende der 3. Woche). *Raettig* weist darauf hin daß beim geimpften Typhus Kranken häufig das stadium incrementi übersprungen wird die Fieberkurve der ersten Tage bereits wie eine der 2. Woche aussieht und somit die Inangabringung der immunbiologischen Abwehr zu kurz kommt.

Die Letalitätsminderung kam in allen Epidemiephasen und in allen Altersstufen beider Geschlechter zum Ausdruck. Nachstehende Übersicht (nach dem Material von Tab. 19 S. 312 des *Raettigschen* Buches) möge einen Eindruck vom Grad des Impferfolges in den einzelnen Altersbereichen vermitteln.

Typhusletalität 1 : 100

Alter	männlich		weiblich	
	+	0	+	0
2—5	29	119	141	65
6—15	595	885	1105	705
16—25	925	1875	2005	1015
26—35	124	2425	177	1075
36—45	1745	2515	1745	995
46—60	246	382	257	176
über 60	360	560	475	290

Gesichtspunkten edit. vergleichbarer Kollektive (Altersgruppen, Geschlecht) ausgewertet werden.

II. Braun (5b) faßte jungst noch unter dem Eindruck der Ractil¹-schen Erhebungen seine Ansicht folgendermaßen zusammen: Die Schutzimpfung verleiht gegen den Ausbruch der Krankheit einen gewissen Schutz bei geringen und nicht häufigen Infektionen, bietet aber nur geringen oder gar keinen Schutz bei häufiger Exposition und gegen massive Infektionen.

Der Nutzen, den ein beruflich dauernd gefährdeter Personenkreis aus der Schutzimpfung zu ziehen vermag, sei abschließend illustriert mit einer Übersicht, die Trub u. Mitarb. (29) kürzlich über Erkrankungsfälle unter Pflegepersonal gaben. Unter 1819 Personen erkrankten 67 an Typhus, von denen 4 geimpft waren. Eine Impfsterblichkeit von 0,24% (aus 1659 Geimpften) steht einem Erkrankungsfall von 39,8% Ungeimpfter (160 Personen mit 63 Erkrankungen) gegenüber.

Abschließend: Eine Senkung der Erkrankungsberedtschaft als Folge der Schutzimpfung wird von der Mehrzahl der Untersucher anerkannt. Die Morbiditätsminderung ist nur relativ im Durchschnitt auf etwa ein Drittel der Ungeimpften. Eine praktisch brauchbare und zuverlässige Methode zur Ermittlung des Schutzgrades existiert nicht. Das Ausbleiben einer dispositionsmindernden Wirkung kann seine Ursache haben in der Person (Immunsierungsrefraktär), in der Impfung (Art des Impfstoffes bzw. mangelnde Kongruenz zum Erreger, zu langes Intervall zwischen Impfung und Infektion) und der Infektionsdosis (rel. Versagen vor zu hohen Erregermengen).

Erhebungen über den Impferfolg müssen a priori vorhandene Morbiditätsdifferenzen des Geschlechts und der Altersklassen berücksichtigen. Auf der Basis exakten Morbiditätsvergleiches zwischen Geimpften und Ungeimpften müssen weitere Erfahrungen gesammelt werden, besonders im Hinblick auf etwaige Altersbegrenzung und unterschiedliche Eignung verschiedener Impfstoffpräparate. Besonderes Augenmerk wäre darauf zu richten, ob das männliche Geschlecht entsprechend seiner niedrigeren Erkrankungsberedtschaft eventuell auch eine bessere Immunsierungsfähigkeit besitzt, die viel niedrigere Quote an Duerausscheidern konnte auch zu solchen Vermutungen veranlassen.

Typhusletalität nach Schutzimpfung

Schon frühzeitig wurde von vielen Autoren auf den leichteren und prognostisch quoad vitam günstigeren Verlaufsscharakter der Erkrankung geimpfter Personen im Vergleich zu ungeimpften hingewiesen. Die ausgedehnten Erfahrungen im 1. Weltkrieg, haben dieses Urteil bekräftigt. Goldscheider, damals beratender Internist, bezeichnete (vgl. Pfeiffer) die Fieberkurven als abgeflacht und abgekürzt, die Häufigkeit der Komplikationen aller Art als vermindert und deren Verlauf leichter, und die Rekonvaleszenz als auffallend schnell. Die Letalität lag mit durchschnittlich 6,9% um fast die Hälfte niedriger als bei den Ungeimpften (etwa 12%). Ähnlich lauteten die Berichte von Jakob Hunermann u. v. a. nach dem Material von Hunermann errechnete sich eine Letalität für Geimpfte (dreimal) von 5,3% für viermal Geimpfte von 2,6% gegenüber 9,6% bei Ungeimpften. Walko, Kaup u. a. kamen auf Grund ihrer Erhebungen in der österreichischen Armee zu gleichsinnigen Resultaten. Die Liste der günstigen Bewertungen setzte sich in der Zeit zwischen den beiden Weltkriegen fort. Vereinzelt begen allerdings auch Hinweise vor über ausgebliebene Impfwirkungen dieser Art. Auch Bertram vermißte bei der bereits erwähnten Panzer Soldatenheim

unbekanntem Infektionsanlaß. Ein Vergleich von 44 teils geimpften teils ungeimpften Fällen sprach für eine gewisse Verlängerung der Inkubationszeit bei den Geimpften was mit dem leichteren Erkrankungsverlauf ja auch recht gut in Übereinstimmung stand.

Zusammenfassend Die meisten Beobachter erkennen einen milderen Verlauf einer Typhuserkrankung nach Impfung an. Einstimmigkeit besteht jedoch in dieser Frage nicht (s. a. *Schofer* [24] S. 81).

Passive Immunisierung

Immunseren von Mensch (Rekonvaleszent) und Tier (Pferd, Kaninchen) wurden vielfach therapeutisch versucht. Der Erfolg war lange ziemlich unstritten, allgemeine Anerkennung konnte sich diese Behandlungsweise nicht verschaffen. Vom Rekonvaleszenten Serum wurde schon 1896 durch *Pfeiffer* und *Kolle* das Vorhandensein vorwiegend bakterizider Antikörper nachgewiesen, mangels entgiftender Funktion erwies sich solches Serum jedoch als therapeutisch nicht brauchbar. Erst Anfangs der 40er Jahre gelang *Vincent* mit seinen offenbar (ekto-)toxinhaltigen Bakterienpräparaten die Herstellung eines Serums auch von antitoxischer Wirkung, das bei Kranken in wenigen Tagen die Symptome zum Schwinden brachte.

Es ist immerhin auffällig, daß die *Vincent'schen* Resultate inzwischen kaum weiter ausgebaut worden sind.

Für die Prüfung therapeutisch geeigneter Seren kommen in Betracht

- 1 die Agglutininbestimmung *Felix* u. Mitarb. gewannen ein Pferde-Immunserum mit einem Anti O Titer von 1:50 000 und Anti Vi Titer von 1:1200
- 2 der Tierversuch (Mäuseschutz)

Es läßt sich zwar schwer übersehen, welcher Raum einer Serumgabe bei den Erfolgen der Antibiotika Therapie noch zukame, aber ein Immunserum von eindeutig entgiftender Wirkung (anti endo- und -ekto-toxisch) vermochte in kombinierter Behandlungsweise zweifellos Nutzen zu stiften, besonders bei schweren toxischen Verlaufsformen (z. B. auch beim sogenannten Provokationstypus nach Inkubationsimpfung).

Rastliff begründete (1952) die Forderung nach einer passiven prophylaktischen Immunisierung — ein wirksames Serum vorausgesetzt — im Falle einer Epidemie mit den Gefahren der aktiven Immunisierung. Eine dereinst vielleicht mögliche Serumprophylaxe bezeichnete er als einen wesentlichen Fortschritt für die Eindämmung einer akuten Epidemiegefahr.

Schlußbemerkungen

Die Wirkung prophylaktischer Schutzimpfung gegen typhöse Infektionen kann sich äußern in einer Senkung der Morbidität und (oder) der Letalität, graduell kann der Erfolg bei verschiedenen Epidemien differieren. Die epidemiologischen Erfahrungen der einzelnen Autoren weichen in der Beurteilung des Impfwertes ziemlich voneinander ab. Eine einfache Nachweismethode zur Ermittlung des Schutzeffektes existiert nicht.

Unterschiedlich hergestellte Impfstoffe können wirksam sein. Über die Beschaffenheit eines optimalen Impfstoffes hegen wir noch nicht genügend gesicherte Kenntnisse, vor Bestrebungen zur Schaffung einer standardisierten Prüfung sind wir im Gange.

Bei Epidemien, deren Ende noch nicht abzusehen ist, überwiegt in der Regel der von einer noch vorzunehmenden Impfkaktion zu erwartende allgemeine Nutzen die im

In den mittleren Altersklassen betrug die Reduktion rund die Hälfte bei Kleinkindern noch mehr Beachtenswert in dieser Bilanz ist die durchweg hohe Letalitätsbelastung der Männer die auch durch die Impfung nur knapp unter den Spiegel ungeimpfter Frauen gedrückt werden konnte. Nicht im Einklang dazu steht nun eine annähernd gleiche Rezidiv Letalität beider Geschlechter (ungeimpfte Männer 67% Frauen 77%) während geimpfte Männer dabei mit nur 21% Letalität sogar beträchtlich besser davorkamen als die geimpften Frauen (59%). Da der Rezidivverlauf doch irgendwie mit Immunisierungsmängeln nach der Erst Erkrankung im Zusammenhang steht wirkt das bessere Abkneiden der Männer im Rezidiv um so überraschender als sie bei der Ersterkrankung ja mit deutlich höherer Letalität belastet ausgewiesen sind. Solche Widersprüche mahnen die Beobachtungen bei einer Epidemie nicht zu sehr zu verallgemeinern. Die Frage welches der beiden Geschlechter besser auf die Immunisierung anspricht bleibt somit weiterhin noch unbeantwortet wenn auch einige Anzeichen zugunsten des männlichen weisen.

Das Optimum des Impfschutzes fiel in einen Zeitraum 3—8 Tage bis 6 Monate nach der letzten Impfung. Darüber hinaus bestand noch ein guter relativer Schutz für ein Intervall von 1—2 Jahren. Eine Abhängigkeit des Impferfolges von der Anzahl der Impfungen fand Raettig, sonderbarerweise in seinem statistischen Material nicht ein bis zweimalige Applikationen schützten mindestens ebensogut vor einem letalen Erkrankungsverlauf wie die komplette dreimalige Injektions Serie. Daran knüpfte der Autor die Empfehlung künftig die Impfstoffdosen herabzusetzen.

Während im allgemeinen bereits 3 Tage nach der letzten Impfung mit Einsetzen des vollen letalitätsmindernden Schutzes gerechnet werden konnte lag die Letalität bei Personen deren Erkrankung bereits innerhalb von 48 Stunden nach der Impfstoff Injektion ausbrach besonders wenn es sich dabei um die 1 (u. U. auch 2.) Injektion gehandelt hatte nicht nur nicht niedriger sondern wesentlich höher (245%) als bei den Ungeimpften (19%). Bei Impfungen die kurz nach der 3. Impfung erkrankten, trat eine ähnliche letalitätssteigernde Wirkung der Inkubationsimpfung nicht auf sie zogen vielmehr aus ihrem bereits erlangten Immunisierungsgrad Nutzen. Nach Raettigs Schätzungen sind etwa 600 Erkrankungsfälle dank der Typhus Schutzimpfung mit dem Leben davongekommen die bei generellem Warten der Ungeimpften Letalität noch zusätzlich tödlich verlaufen waren abgesetzt werden mußten allerdings etwa 11 Fälle die der überhöhten Sterblichkeit bei der Inkubationsimpfung zum Opfer gefallen waren.

Ohne sichtbaren Einfluß war die Impfung auf die Entwicklung von Ausscheidertum bei Ungeimpften und Geimpften trat es relativ gleich häufig auf.

Die Milderung der Erkrankungsschwere durch die vorausgegangene Typhus Impfung war also auch in der größten und schwersten deutschen Nachkriegsepidemie feststellbar. Um so schwerer verständlich bei der Raettigschen Erhebung ist darum der mangelnde Nachweis einer Minderung der Erkrankungsanfälligkeit. Man wird den Verdacht nicht los daß bei der damaligen Epidemiebekämpfung doch mehr Leute sich der Impfung entziehen konnten als sie es nachher — im Falle ihrer Erkrankung und angesichts etwaiger Konsequenzen — zugeben wollten. (Bei ungleicher Ausprägung der Letalitäts und Morbiditätssenkung durch die Impfung konnte der Effekt in der einen Hinsicht verringert erscheinen in der anderen völlig in Fortfall gekommen sein mehr als Vermutungen lassen sich zu diesen eigenartigen Ergebnissen nicht beibringen.)

Über die Impfwirkung bei beruflicher Exposition gibt eine Übersicht von Schöfer (23) Aufschluß. Unter 158 Fällen von Laborinfektionen waren 92 Personen nicht geimpft. Eine Letalität von 13% steht einer von nur 3% bei 66 geimpften Kranken gegenüber.

Da bei Laborinfektionen vielfach der Infizierungstermin genau bekannt ist läßt sich auch die Inkubationsdauer ziemlich genau bestimmen genauer als bei der Mehrzahl der Fälle mit

- 4 Bingold, K. Hdb inn Med 4 Aufl. I/1 S 1473 Springer Verlag 1952.
- 5a Bonnefoi A u Grabar J 1946 616 (u 513) Ref Pr med
- 5b Braun H Zbl. Bakt. Ref 163 227 (1957)
- 6 Diskussionsbemerkungen Zbl. Bakt 153 172 (1949)
- 7 Diskussionsbemerkungen ebenda 153 246 (1950)
- 8 Fabricius H Dtsch Gesd wes 1949 623
- 9 Haas H Zschr Hyg 136 243 (1953)
- 10 Habs H In Weltseuchenatlas (von Rodenwaldt) Bd 1 Verlag Falk. Hamburg 1954
- 11 Heymann G Dtsch med Wschr 1957 358
- 12 Höring F G Med. Kl n. 1953 1942.
- 13 Jordan, J u Jones, H E Ref Dtsch Gesd wes 1946 751
- 14 Lentz O Dtsch Gesd wes 1947 74
- 15 Löffler H Zschr Hyg 133 344 (1951)
- 16 Otto R u Schafer W Arb Inst. exper Therap H 3ⁿ 1 (1939)
- 17 Pfeiffer H Hdl ärztl. Erfahr Weltkrieg I Bd VII S 3..7
- 18 Piorkowski G Dtsch Gesd wes 1948 54
- 19 Preventive Medicine in World War II., Washington 1955 Bd II S 272
- 20 Pügge R Zbl. Bakt. Abt. I Orig 153 160 (1949)
- 21 Raettig H Typhusimmunität und Typhusschutzimpf Verlag Fischer Jena 1952
- 22 Rossle R Dtsch med. Wschr 1946 45
- 23 Schafer W Arch. Hyg 13.., 15
- 24 Schäfer W Beiträge z Seuchenbekämpfung Nr 3 Hippokrates Verlag Stuttgart 1949
- 25 Schäfer W Münch med Wschr 1950 1319
- 26 Schäfer W Zschr inn Med. 1951 1020
- 27 Schmidt, H Grundlage d spez Therapie Verlag Schultz Berlin 1940
- 28 Schmidt, H Fortschritte d Serologie Steinkopf Verlag Darmstadt 1955 S 132 u a
- 29 Trab L., Ehlers F., Fromme W u Sauer W Arch Hyg 140 355 (1956)
- 30 Tuft, L J Amer Med. Ass 1952 (2) 183 1950
- 31 Vindis S Ref Am. J Dis Child 81 (5) 71ⁿ 1951
- 32 Wolters A., Fuschneider E u Weidenmüller H Zschr Hyg 130 693 (1950)

Einzelfall möglichen Impfschaden (z B bei Inkubationsimpfung) Abzuwägen bleibt die Art der Applikation (sub oder intrakutan) die Dosis und Zahl der Impfungen

Erhebungen sollten noch über den Schutzeffekt angestellt werden bei verringerten Injektionsdosen (evtl nur zweimalig) und der Immunisierung mit Oral Impfstoffen

Zusammenfassung

Der Impfstoff besteht aus einer Suspension schonend abgetöteter Typhus Paratyphus A und B Bakterien Der Impfstoff soll möglichst alle antigenen Stoffe der Bakterienzellen enthalten

Bei der Durchführung der Typhus Paratyphus Schutzimpfung ist zu beachten

Erstimpfung 2—3 Subkutaninjektionen von 0.5 1.0 und 1.0 ccm unterhalb des Schlüsselbeines (Bei intrakutaner Applikation 0.05—0.1 ccm) Bei Personen über 50 Jahre halbe Dosen bei Kindern geringere Dosierung je nach Alter Intervall zwischen den Injektionen 5—7 Tage

Wiederholungsimpfung 1 × 1.0 ccm subkutan 1 Jahr nach der letzten Impfung Bei längerem Abstand als 2—3 Jahre ist die 2malige Impfung zu empfehlen

Es ist zweckmäßig die Impfung in den Nachmittagsstunden vorzunehmen Kein Alkohol in den ersten 24 Stunden nach der Impfung und Vermeidung körperlicher Anstrengungen!

Impfreaktionen innerhalb des ersten Tages lokale Schwellung evtl Rotung der Injektionsstelle An Allgemeinerscheinungen leichte Temperatursteigerung Kopfschmerzen Abgeschlagenheit evtl Durchfälle Ernsthare Komplikationen sind selten

Indikation In hygienisch gut sanierten Ländern unter Friedensverhältnissen nur in Sonderfällen bei erhöhter Exposition (z B bei Personal auf Infektions Abt und in bakt Labors Klaranlagen u dgl auch in der Umgebung von Dauerausscheidern) Bei Epidemiefahr bestehen gegen Wiederholungsimpfungen keine Bedenken Erstimpfungen sind nur bei Ausschluß bereits stattgehabter Infizierung unbedenklich (Inkubationsimpfung vermeiden!) Auf die Impfung von Personen in deren Umgebung eine Typhuserkrankung aufgetreten ist soll darum im allgemeinen verzichtet werden (statt dessen sorgfältige Beobachtung und bei Auftreten von Krankheitserscheinungen rasche Diagnosestellung [Blutkultur] und antibiotische Behandlung)

Kontraindikationen Keine Impfung bei Vorliegen (oder in der Rekonvaleszenz) anderer Infektionen besonders Tuberkulose Poliomyelitis Malaria Herpes und bei Rheumatismus Akute Krankheiten junger Kinder stellen in jedem Fall eine Kontraindikation dar

Die Dauer des Impfschutzes wird im allgemeinen auf 1 Jahr bemessen Innerhalb dieser Zeit kann bei der Mehrzahl der Geimpften mit einer relativen Senkung der Erkrankungsbereitschaft und — im Erkrankungsfalle — der Krankheitsschwere (Letalität) gerechnet werden Im Einzelfall kann der Impferfolg durch mangelnde Immunsierbarkeit des Impflings oder die Massivität der Infektionsdosis beeinträchtigt werden

Schrifttum

- Rapp Epid et Demogr WHO Vol 8 u 9 1955/56
 1 Baerthlein K Hdb path Mikroorg 1929 III 1321 u ff
 2 Bertram F Dtsch med Wschr 1947 32
 3 Bieling R Zbl Bakt Abt I Ong 138 456 (1937)

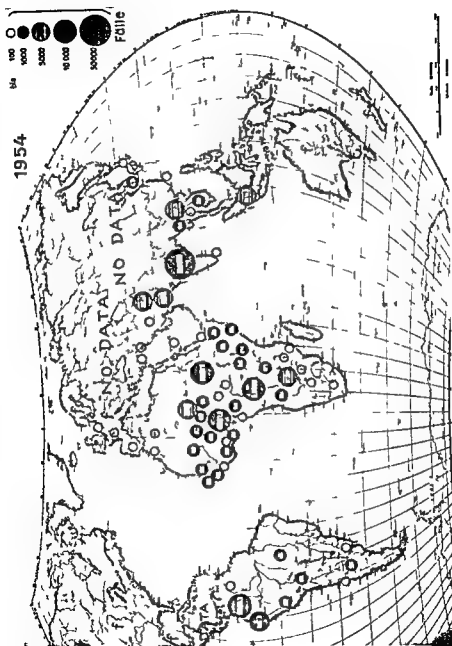


Abb 1 Pockenvorkommen 1954 (nach Zusatz Heidelberger Akademie der Wissenschaften, Geomed Forschungsstelle)

DIE POCKENSCHUTZIMPFUNG

von R. Wohlrab

Die Pocken sind eine der am längsten bekannten dem Arzt hierzulande aber eine der unbekanntesten Krankheiten. Im Anfang dieses Jahrhunderts galten die Pocken noch als eine der verheerendsten Seuchen und die Veröffentlichungen aus dieser Zeit stehen noch ganz unter dem Eindruck der Pockenepidemien des vorigen Jahrhunderts. Wir können die Problematik des Kampfes gegen die Pocken während der letzten zwei Jahrhunderte noch in allen einzelnen Phasen verfolgen. Eine Eigentümlichkeit des Pockenerregers seine wechselnde Virulenz von Epidemie zu Epidemie und von Jahrzehnt zu Jahrzehnt hat das Bild wechselvoll gemacht. Nach Zeiten ziemlich gutartiger Pockenerkrankungen hat es immer wieder lange Zeiten furchtbarer Seuchenzüge mit einer Erkrankungsausbreitung gegeben, die praktisch jeden einmal erfristen und die Letalität bis zu 30% der Erkrankten ansteigen ließ (Abb. 1).

Bereits 1700 Jahre vor Christi Geburt sollen die Pocken in China bekannt gewesen sein. Indien gilt als das Land, in dem die Pocken seit vorgeschichtlicher Zeit grassierten und von dem aus sie dann immer wieder genau wie Pest und Cholera zu weltweiten Zügen ausbrachen. In Indien wurde eine Pockengöttin verehrt und bei ihrem Tempel bestand bereits eine Art Inokulationsanstalt, wo man sich dem Schicksal der Pockeninfektion aus eigenen Stücken unterwerfen konnte, um dann für die übrige Zeit seines Lebens vor dieser Gefahr geschützt zu bleiben (7, 41).

Das griechische und römische Altertum kannten noch keine Pocken. Erst nach dem 4. Jahrhundert sollen die Pocken bis Mesopotamien gedungen sein und eine ständige Krankheit des Abendlandes wurden sie nach der Völkerwanderung in der Zeit des fränkischen Reiches. Hier tritt auch zum erstenmal der Name *Varola* auf. Die eigentlich dauerhafte Ausbreitung der Pocken über Europa begann aber erst im 7. Jahrhundert mit den Kriegen der Söhne Mohammeds, die sie immer wieder nach Europa einschleppten. Der beste Bericht über die Pocken der älteren Zeit ist die Monographie des Persers Ibn Zakaria Zirasi um 900, der bereits die Pocken als eine Kinderkrankheit wie die Masern beschrieb. Die Kreuzzüge brachten die Pocken in erhöhtem Maße zur Blüte. Ganze Heere, so das Friedrich Barbarossas, gingen vorwiegend an den Pocken zugrunde. Später traten die Normannen des Mittelmeeres als Träger auf, und seit dem 15. Jahrhundert gehörten die Pocken zu den endemischen Krankheiten Zentraleuropas. Daß es sich bei den Pocken um ein Kontagium handelt, wird dann erst durch Frakastor (1493—1553) und vor allem Fernellus (1497—1555), dem Begründer der miasmatischen Theorie, aufgestellt. Dabei sagte er den in jedem Wort bestätigten Satz: In der Haut schüßen die Pocken nur auf, nicht infolge des Kontakts mit der Umgebung, sondern der Einatmung.

Nach der Entdeckung der Neuen Welt wurden die Pocken auch nach Amerika verschleppt und sind zu ihrem Teil mit schuldig an dem völligen Zusammenbruch der Indianerhochkulturen. 3½ Millionen Menschen, die Hälfte der Einwohner Mexikos, sollen damals der Seuche erlegen sein. Die Pocken wurden in der Folgezeit immer wieder nach Amerika eingebracht, vor allem durch den Import von Negerklaven. Mitte des 18. Jahrhunderts soll nach Paschen (44) die ganze Welt mit geringen Ausnahmen durchseucht gewesen sein. Besonders verheerend trat die Seuche immer dort auf, wo sie bis dahin noch unbekannt war, z. B. in Sibirien, Island, Grönland.

In Island starben in den Jahren 1707 bis 1709 von 50 000 Einwohnern 18 000. In Grönland rafften die Pocken ¼ der Bevölkerung, 6000—7000 Menschen dahin. Preußen hatte früher 24 Millionen Einwohner, davon starben jährlich ungefähr 67 000 an Pocken. ¼ bis ½ aller Todesfälle waren den Blattern zuzuschreiben. Sie nahmen dadurch eine der ersten Stellen unter den Todesursachen ein.

1 Vgl. auch bei Fragen zur gesetzlichen Impfregelung: *Pet. d. l. Staat und Impfung* S. 319.

Die Klinik der Pocken

Die Kenntnis des Krankheitsverlaufs der Pocken ist für das Verständnis der abgeschwachten Infektion durch Vakzination erforderlich

Die Pocken sind eine akute exanthematische Infektionskrankheit sie sind durch einen papulos vesiculos pustulösen Ausschlag und durch einen typischen Fieberverlauf ausgezeichnet

Die Inkubationszeit beträgt 12—13 Tage. Sie kann symptomlos oder auch mit Übelkeit, Verdauungsstörungen, Mattigkeit und Kopfschmerzen ablaufen. Gegen Ende der Inkubationszeit kann bereits die Pockenpharyngitis bestehen mit der die Möglichkeit der Tropfchenausscheidung von Infektionsmaterial gegeben ist. Das Initial oder Prodromalstadium zeigt die Generalisation des Virus an (31) akutes mehr oder weniger hohes Fieber bis 41°C mit Frösteln, selten Schüttelfrost, starkes Krankheitsgefühl, Übelkeit, Erbrechen, Kopf- und Gliederschmerzen. Besonders bemerkenswert sind die quälend starken Kreuzschmerzen. Das Sensorium kann getrübt sein. Andere Symptome der Beteiligung des ZNS sind Schlaflosigkeit, Brechreiz, Kopf- und Nackenschmerzen. Kleine Kinder haben gelegentlich Krämpfe. Haut und Schleimhäute sind fahl rot, letztere im Sinne eines Katarths. Belegte Zunge, Schnupfen, Nasenbluten kommen vor. Vor allem die Angina und die Pockenpharyngitis sind epidemiologisch sehr wichtig. Hiervon stammen die Tropfchen der Inhalationsinfektion. Am 2. oder 3. Tage tritt oft ein Initialeranthem (Rash) auf, entweder als erythematöse Form, roseolähnlich (gilt als prognostisch günstig) oder als länger anhaltende petechiale Form mit Sitz im Schenkel- und Oberarmdreieck, das gelegentlich in die Purpura variolosa übergeht. Die Prognose ist bei dieser Form ernster. Jedoch ist ein schweres Initialstadium nicht unbedingt von einem schweren weiteren Verlauf gefolgt, denn diese schwere Verlaufsform kommt als allergische Reaktion bei erkrankten Schutzgeimpften vor, kann andererseits bei der *Variola fulminans* bereits in diesem Stadium zum Tode führen.

Unter charakteristischem Fieberabfall kommt die Krankheit am 3—4. Krankheitstage in das 5. Tage dauernde *Eruptionstadium*. Aufschließen eines zunächst papulösen Exanthems nacheinander auf Stirn, Nasenflügel, Oberlippe, behaartem Kopf, Rücken, Brust, Armen, Leib, Beinen, Füßen. Dabei zeigt das Exanthem aber die gleiche Entwicklungsstufe am ganzen Körper. Das allgemeine Befinden ist jetzt gut und ohne Beschwerden.

Am 2. Eruptionstag werden die Flecken zu deutlich sichtbaren erhabenen Papeln, die von einem geröteten Hof umgeben sind. Am 3. Eruptionstag bilden sich auf der Spitze der knotigen kleinen Bläschen perlmutterglänzend wie Hagelkörner tief in der Haut liegend. Am 5. Tag werden diese Bläschen schließlich zu den typischen erbsengroßen Pocken mit dem sogenannten Pockennabel. Die dickwandige Blase ist mehrkammerig.

Das Enanthem entwickelt sich gleichzeitig und etwas schneller zu schmerzhaften Erosionen. Rund um die Hautblaschen ist eine saumartige Rötung und Entzündung (Halo) mit ödematöser Schwellung, die konfluieren und zu starken Schwellungen und entsprechenden Störungen besonders im Gesicht führen kann. Am 6. Tag nach dem Eruptionsbeginn verwandelt sich das Krankheitsbild weiter. Unter Temperaturanstieg tritt das Suppurationsstadium ein, das *Stadium pustulosum*. Der Blaseninhalt trübt sich ein, erscheint eitrig, praller, der Nabel verliert sich. Area und Ödem werden noch stärker. Die subjektiven Beschwerden — Schlaflosigkeit, Unruhe, Delirien — kehren wieder. Durch die eitrige Einschmelzung treten Komplikationen auf, die bis zur Sepsis führen können. Das ist die Zeit der häufigsten Todesfälle. Mit dem Aufbrechen der Pusteln und der Sekretbildung verbreiten die Kranken einen widerlichen Geruch.

Im anschließenden *Abheilungsstadium* (oder Eintrocknungsperiode) beginnt zuerst im Gesicht, 3 Tage später an den Extremitäten die Eintrocknung mit der Borkenbildung. Die Abkorkung setzt gegen den 20.—25. Krankheitstag ein und ist erst spät beendet, vor allem an Fuß- und Handflächen. Mit der Krustenbildung geht das Fieber völlig zurück, auch die

Die *Absonderungsmaßnahmen* haben sich bei Pocken nie recht eingeführt und das ist leicht erklärlich. Eine Krankheit, die durch Tröpfcheninfektion und durch Staubinhalation verbreitet wird, dürfte immer wieder auch strengste Isolierungsmaßnahmen durchbrechen. Jeder Mißerfolg einer sehr lustigen Maßnahme aber ist geeignet, diese Maßnahme völlig aufzugeben. Jedenfalls war mit der Isolierung, die als Waffe gegen Seuchen Jahrtausende alt ist, nicht viel zu machen.

Eine wichtige Beobachtung wurde sehr früh gemacht, daß nämlich einmal überstandene Pocken meist ein Leben lang schützten. Da die Pockenepidemien zu verschiedenen Zeiten verschieden schwer auftraten, wurde es allgemein üblich, sich leichte Pocken zu kaufen.

So erzählt beispielsweise Pfarrer Guttner zu Konradsreuth, Oberpfalz, daß eine Tagelohnersfrau mit ihrem Tochterdient nach Hof zu ihrem Bruder gekommen sei, dessen Kinder die Pocken hatten. Die Mutter gebot dem Kind, den Pockenkranken die Hand zu geben, um die Pocken zu erhalten.

Die Inokulation

Von leichten Pockenfällen, die Krankheit zu übertragen wurde, schon im alten Indien und bei den Chinesen geübt. Hierbei wendeten sie sogar ein durchaus physiologisches Verfahren an, indem sie nämlich Pockenkrusten verrieben und durch die Nase inhalieren ließen, eine völlige Nachahmung des normalen Infektionsganges. Diese *Inokulation* war der erste Vorläufer einer Schutzimpfung in der Welt überhaupt.

Die Geschichte von der Lady Montague, Gattin des englischen Botschafters in Konstantinopel, die ihre Kinder erfolgreich inokulieren ließ und damit 1721 die Inokulation bei Pocken als eine erste Vorstufe der Pockenschutzimpfung für das Abendland einfuhrte, ist allgemein bekannt. Der englische König ließ seine Kinder danach ebenfalls inokulieren und mit der Hoffahigkeit war diese Impfung für Europa durchgesetzt.

Im 18. Jahrhundert wurde die Inokulation bereits von Arm zu Arm durchgeführt und Sutton (44) benutzte dazu die Skarifikation mit einer Lanzette. Das technische Rustzeug der späteren Vakzination stammt also aus dem 18. Jahrhundert. Die Sterblichkeit der Inokulierten war je nach den Impfarzten sehr unterschiedlich und lag zwischen 2 und 10%: der berühmte Sutton selbst hatte 35 auf 10 000, nämlich 6 Tote auf 17 000 Inokulierte, ein anderer hatte 4 oder 5 auf tausend.

Ohne Zweifel war die künstliche Infektion durch Pocken weniger gefährlich als es die natürlichen Pocken waren. Zum unnatürlichen Infektionsweg kam noch die Erregerwahl, da nur von leichten Pockenfällen inokuliert wurde. Außerdem hatte sie noch einen Vorteil: Die Inokulationspocken hinterließen meist viel geringere Narben als die wahren Pocken. Dem standen aber auch *Nachteile* gegenüber: zunächst einmal die künstliche Erzeugung einer richtigen, gefährlichen Krankheit, dann häufige Versager, wenn der Impfstoff oder die Technik nicht gut waren. Der hauptsächliche Nachteil aber war: Durch die Inokulation wurde der Pockenerreger künstlich verbreitet, er war in der Ausbreitung nicht kontrolliert, die Erkrankungszahl an Pocken wurde künstlich hoch gehalten. So konnte das Inokulationsverfahren der Ausgangspunkt für die großen Pockenepidemien des 18. Jahrhunderts werden.

Die Klinik der Pocken

Die Kenntnis des Krankheitsverlaufs der Pocken ist für das Verständnis der abgeschwächten Infektion durch Vakzination erforderlich.

Die Pocken sind eine akute exanthematische Infektionskrankheit, sie sind durch einen papulos vesiculos pustulösen Ausschlag und durch einen typischen Fieberverlauf ausgezeichnet.

Die Inkubationszeit beträgt 12—13 Tage. Sie kann symptomlos oder auch mit Übelkeit, Verdauungsstörungen, Müdigkeit und Kopfschmerzen ablaufen. Gegen Ende der Inkubationszeit kann bereits die Pockenpharyngitis bestehen, mit der die Möglichkeit der Tropfchenausscheidung von Infektionsmaterial gegeben ist. Das Initial- oder Prodromalstadium zeigt die Generalisation des Virus an (31) akutes mehr oder weniger hohes Fieber bis 41°C mit Frösteln, selten Schüttelfrost, starkes Krankheitsgefühl, Übelkeit, Erbrechen, Kopf- und Gliederschmerzen. Besonders bemerkenswert sind die quälend starken Kreuzschmerzen. Das Sensorium kann getrübt sein. Andere Symptome der Beteiligung des ZNS sind Schlaflosigkeit, Brechreiz, Kopf- und Nackenschmerzen. Kleine Kinder haben gelegentlich Krämpfe. Haut und Schleimhäute sind febrilrot, letztere im Sinne eines Katarths. Belegte Zunge, Schnupfen, Nasenbluten kommen vor. Vor allem die Angina und die Pockenpharyngitis sind epidemiologisch sehr wichtig. Hiervon stammen die Tropfchen der Inhalationsinfektion. Am 2. oder 3. Tage tritt oft ein Initialeranthem (Rash) auf, entweder als erythematöse Form, roseolalähnlich (gilt als prognostisch günstig) oder als länger anhaltende petechiale Form mit Sitz im Schenkel- und Oberarmdreieck, das gelegentlich in die Purpura variolosa übergeht. Die Prognose ist bei dieser Form ernster. Jedoch tritt ein schweres Initialstadium nicht unbedingt von einem schweren weiteren Verlauf gefolgt, denn diese schwere Verlaufsform kommt als allergische Reaktion bei erkrankten Schutzgeimpften vor, kann andererseits bei der *Varola fulminans* bereits in diesem Stadium zum Tode führen.

Unter charakteristischem Fieberabfall kommt die Krankheit am 3.—4. Krankheitstage in das 5. Tage dauernde *Eruptionsstadium*. Aufschwellen eines zunächst papulösen Exanthems nacheinander auf Stirn, Nasenflügel, Oberlippe, behaartem Kopf, Rücken, Brust, Armen, Leib, Beinen, Füßen. Dabei zeigt das Exanthem aber die gleiche Entwicklungsstufe am ganzen Körper. Das allgemeine Befinden ist jetzt gut und ohne Beschwerden.

Am 5. Eruptionstag werden die Flecken zu deutlich sichtbaren erhabenen Papeln, die von einem geröteten Hof umgeben sind. Am 3. Eruptionstag bilden sich auf der Spitze der Knotchen kleine Bläschen, perlmutterglänzend wie Hagelkörner, tief in die Haut liegend. Am 5. Tag werden diese Bläschen schließlich zu den typischen erbsengroßen Pocken, mit dem sogenannten Pockennabel. Die dickwandige Blase ist mehrkammernig.

Das Exanthem entwickelt sich gleichzeitig und etwas schneller zu schmerzhaften Erosionen. Rund um die Hautbläschen ist eine saumartige Rötung und Entzündung (Halo) mit oedematöser Schwellung, die konfluieren und zu starken Schwellungen und entsprechenden Störungen besonders im Gesicht führen kann. Am 6. Tag nach dem Eruptionsbeginn verwandelt sich das Krankheitsbild weiter. Unter Temperaturanstieg tritt das Suppurationsstadium ein, das *Stadium pustulosum*. Der Bläschenhalt trübt sich ein, erscheint eitrig, praller, der Nabel verliert sich, Area und Ödem werden noch stärker. Die subjektiven Beschwerden — Schlaflosigkeit, Unruhe, Delirien — kehren wieder. Durch die eitrige Einschmelzung treten Komplikationen auf, die bis zur Sepsis führen können. Das ist die Zeit der häufigsten Todesfälle. Mit dem Aufbrechen der Pusteln und der Sekretbildung verbreiten die Kranken einen widerlichen Geruch.

Im anschließenden *Abheilungsstadium* (oder Eintrocknungsperiode) beginnt zuerst im Gesicht 2 Tage später an den Extremitäten die Eintrocknung mit der Borkenbildung. Die Abkorkung setzt gegen den 10.—15. Krankheitstag ein und ist erst spät beendet, vor allem an Fuß- und Handflächen. Mit der Krustenbildung geht das Fieber völlig zurück, auch die

Die *Absonderungsmaßnahmen* haben sich bei Pocken nie recht eingeführt und das ist leicht erklärlich. Eine Krankheit, die durch Tröpfcheninfektion und durch Staubinhalation verbreitet wird, durfte immer wieder auch strengste Isolierungsmaßnahmen durchbrechen. Jeder Mißerfolg einer sehr lastigen Maßnahme über ist geeignet, diese Maßnahme völlig aufzugeben. Jedenfalls war mit der Isolierung, die als Waffe gegen Seuchen Jahrtausende alt ist, nicht viel zu machen.

Eine wichtige Beobachtung wurde sehr früh gemacht, daß nämlich einmal überstandene Pocken meist ein Leben lang schützten. Da die Pockenepidemien zu verschiedenen Zeiten verschieden schwer auftraten, wurde es allgemein üblich, sich leichte Pocken zu kaufen.

So erzählt beispielsweise Pfarrer Guttner zu Konradstreu, Oberpfalz, daß eine Tagelohnnerfrau mit ihrem Tochterchen nach Hof zu ihrem Bruder gekommen sei, dessen Kinder die Pocken hatten. Die Mutter gebot dem Kind, den Pockenkranken die Hand zu geben, um die Pocken zu erhalten.

Die Inokulation

Von leichten Pockenfällen, die Krankheit zu übertragen, wurde schon im alten Indien und bei den Chinesen geübt. Hierbei wendeten sie sogar ein durchaus physiologisches Verfahren an, indem sie nämlich Pockenkrusten verrieben und durch die Nase inhalieren ließen, eine vollige Nachahmung des normalen Infektionsganges. Diese *Inokulation* war der erste Vorläufer einer Schutzimpfung in der Welt überhaupt.

Die Geschichte von der Lady Montague, Gattin des englischen Botschafters in Konstantinopel, die ihre Kinder erfolgreich inokulieren ließ und damit 1721 die Inokulation bei Pocken als eine erste Vorstufe der Pockenschutzimpfung für das Abendland einfuhrte, ist allgemein bekannt. Der englische König ließ seine Kinder danach ebenfalls inokulieren, und mit der Hoffahigkeit war diese Impfung für Europa durchgesetzt.

Im 18. Jahrhundert wurde die Inokulation bereits von Arm zu Arm durchgeführt und Sutton (44) benutzte dazu die Skarifikation mit einer Lanzette. Das technische Rustzeug der späteren Vakzination stammt also aus dem 18. Jahrhundert. Die Sterblichkeit der Inokulierten war je nach den Impfarzten sehr unterschiedlich und lag zwischen 2 und 10%: der berühmte Sutton selbst hatte 35 auf 10 000, nämlich 6 Tote auf 17 000 Inokulierte; ein anderer hatte 4 oder 5 auf tausend.

Ohne Zweifel war die künstliche Infektion durch Pocken weniger gefährlich als es die natürlichen Pocken waren. Zum unnatürlichen Infektionsweg kam noch die Erregerwahl, da nur von leichten Pockenfällen inokuliert wurde. Außerdem hatte sie noch einen Vorteil: Die Inokulationspocken hinterließen meist viel geringere Narben als die wahren Pocken. Dem standen aber auch *Nachteile* gegenüber: zunächst einmal die künstliche Erzeugung einer richtigen, gefährlichen Krankheit; dann häufige Versager, wenn der Impfstoff oder die Technik nicht gut waren. Der hauptsächlichste Nachteil aber war: Durch die Inokulation wurde der Pockenerreger künstlich verbreitet; er war in der Ausbreitung nicht kontrolliert; die Erkrankungsanzahl an Pocken wurde künstlich hoch gehalten. So konnte das Inokulationsverfahren der Ausgangspunkt für die großen Pockenepidemien des 18. Jahrhunderts werden.

Hamburger Implanstalt wird aufgeführt, daß ein englischer Arzt bereits im Juli 1800 (!) in Hamburg die erste Vakzination an Hamburger Kindern mit einer Vakzine aus Hannover ausgeführt hat die von den ersten modernen Impfarzten in Hannover Ballhorn und Stromeyer stammen mußte (59)

Im vergangenen Jahrhundert schien somit endgültig die Pockenseuche besiegt. Leider war dem aber doch nicht ganz so. Es fehlte damals noch die Bakteriologie — fehlte die Virologie — und es fehlte die gesamte Labormedizin! Man hatte die Bakterien und Viren überhaupt noch nicht als Infektionserreger entdeckt. Alles war Empirie gewesen, man hatte also auch gar keine Erfahrungen darüber, daß es sich bei dem Pockenvirus oder Kontagium um ein Lebewesen handelte, daß dieses Lebewesen natürlich auch veränderlich war und daß auf dieser Veränderlichkeit des Pockenvirus die Entwicklung einer Vakzine überhaupt beruhte.

Im Laufe des 19. Jahrhunderts wurde immer von Mensch zu Mensch geimpft. Man hat wohl später einzelne Rinderpassagen dazwischengeschoben, ohne jedoch ein Maß für die Impfstoffgüte zu besitzen. Es hat lange Zeit gedauert, bis entdeckt wurde, daß eine einmalige Vakzination gar nicht ausreicht, um eine lebenslange Immunität zu erzeugen. Sehr spät ist die Glycerin-Unempfindlichkeit des Pockenvirus in der Kälte festgestellt worden. Es war ein langer Weg bis zur modernen Schutzimpfung, die wesentlich von der gesetzlichen Regelung gefordert wurde.

Erreger und Immunität

Die *Varola vera* oder echten Pocken sind, wie wir gesehen haben, nur eine Art aus einer großen Anzahl mehr oder weniger ähnlicher Krankheiten von Mensch und Tier, deren Erreger alle nahe Verwandtschaften untereinander aufweisen und eine besondere Gruppe unter den großen komplexen Virusarten bilden.

Benachbart den Herpesviren, der Lymphogranuloma-Psittakosegruppe stehen sie an der Grenze der Sichtbarkeit. 1906 bereits hat Paschen (44) die Elementarkörperchen beschrieben. Sie wurden in der Impfsymphe in der Kaninchenhornhaut beim diagnostischen Versuch (S. 176) und schließlich auch im Blasieninhalt echter Pocken (Paschen 1907) gefunden. Paschen fand sie mit Hilfe der Löfflerschen Fuchsinfärbung; heute ist die Herzbergsche Viktorablaufärbung üblich (29).

Die Größe des Virus (140–260 μ je nach Meßmethode) legt schon nahe, daß es Raum für zusammengesetzte Strukturen hat, die im Elektronenmikroskop und natürlich auch chemisch nachweisbar sind. Morgan hat neuerdings in schonen Serienschritten eine doppelt konturierte Membran und den schon von Smadel (53) festgestellten Kern elektronenoptisch nachgewiesen. Chemisch sind dementsprechend Nukleoproteide, Lipide und Kohlenhydrate, Flavine, Biotin, Kupfer und Nukleinsäuren, ja selbst — wenn auch nur wenig — Enzyme nachgewiesen worden. Diese Strukturen reichen freilich nicht hin, dem Virus partikel ein selbständiges Leben zu ermöglichen. Die Vakzinokörperchen können sich wie jedes Virus nur mit Hilfe von Wirtszellen vermehren (5).

Mit Hilfe der Agglutinationstechnik konnten 2 verschiedene Antigene, das für 56° C empfindliche L- und das temperaturstabile M-Antigen festgestellt werden, außerdem noch haptene ähnliche Substanzen. Damit dürfte aber der Antigengehalt nicht erschöpft sein, denn diese gesamten löslichen Antigene ließen sich wohl durch Immenseragglutineren oder passivieren, aber sie brachten ihrerseits weder eine antinfektiöse Immunität zustande noch vermochten sie neutralisierende Antikörper zu erzeugen. Die bisher genannten Antigene sind reiner Eiweißnatur. Die Thymonukleinsäure ist hieran nicht beteiligt, spielt aber sicher eine

Ödeme lassen nach die Schleimhautlasionen schwinden und der Speichelfluß hört auf. Nur Nasengeschwüre können lange bleiben und den Erreger ausscheiden. Der Juckreiz stört das Wohlbefinden des Rekonvaleszenten sehr.

Neben diesem Normbild gibt es die verschiedensten weiteren Ausprägungen des Krankheitsbildes sowohl nach dem Schweregrad wie vor allem auch nach dem leichteren Auftreten. Da sind zunächst besonders gefürchtete schwerste Verlaufsformen mit besonders schneller Entwicklung des Krankheitsbildes und hoher Letalität: die hämorrhagischen Pocken oder schwarze Blattern und die *Variola confluxa*.

Variola discreta, *Variola sine exanthemate* sowie die Pockenpharyngitis als leichteste Formen stehen diesen gegenüber. Sie sind für die Verbreitung der Seuche wesentlich gefährlicher als die schweren Formen, aber letzten Endes haben sie den Weg gezeigt zur Überwindung der Seuche.

Als leichte oder atypische Pocken hat man die *Alastrim* oder die weißen Pocken (*Variola minor*) von der *Variola major* getrennt. Hierher gehören sicherlich auch die verschiedenen geographischen Varianten im klinischen Ablauf, von einigen Autoren als *Variola minor* den *Variola major* gegenübergestellt.

Zu den leichteren Pockenformen gehört auch die *Variola inoculata* des 19. Jahrhunderts. Nach mindestens dreitägiger Inkubation bildet sich die neue Pappel, die sich bis zum 11. Tage nur lokal meistens mit Nebenpocken zu kräftigen typischen aber gutartigen Pockenpusteln entwickelt.

Eine Form der Pocken ist von den bisher geschilderten streng zu scheiden: die sogenannte *Variolis*, die Erkrankungsform nicht genügend immunisierter Personen. Ihr Ablauf ist gewöhnlich in allen Stadien außerordentlich verkürzt, vor allem kommt meist keine ausgedehnte Pustelaussaat zustande. Die Hauterscheinungen sind nicht völlig einheitlich.

Zu dieser Vielzahl von menschlichen Pockenerkrankungen treten nun noch die verschiedenen Formen der Tierpocken (Schaf, Ziege, Schwein, Pferd usw.). Allen voran stehen aber an Bedeutung, die Kuhpocken *Variola vaccinae*, die vorwiegend am Euter auftreten. Sie zeichnen sich durch geringe Neigung zur Generalisation aus. Da sie auch auf den Melker übergehen und zu schmerzhaften aber auf die Hände des Melkers beschränkten Hautveränderungen führen, heißen sie auch Melkerpocken oder Melkerknötchen. Sie waren der Ausgangspunkt der Vakzination.

Die Vakzination

Geschichtliche Entwicklung. Am 14. Mai 1796 impfte Jenner zum erstenmal den Inhalt einer Kuhpocke auf die Haut eines Knaben. Es entwickelten sich typische Vakzinepusteln, d. h. Kuhpockenpusteln. Am 1. Juli inkubierte Jenner diesem Jungen frisches Pockenmaterial zweimal hintereinander, ohne daß diese Inokulation anging. Jenner hatte hiermit die *humanisierte Vakzine* entdeckt, denn sein Ausimpfmateriale stammte von einer Kuhpocke auf der Hand einer Melkerin. Die königliche Akademie in London verwarf über seine Arbeit und ermahnte ihn, seinen Ruf nicht zu gefährden. 1798, zu ei Jahre später, impfte Jenner auf einem Nachbargut direkt von der Kuh einen Knaben. Von diesem Knaben impfte er dann ein zweites Kind und so 4 weitere Kinder. Alle bekamen typische Impfpusteln, die Inokulationsnachkontrolle fiel bei allen negativ aus. Hiermit war die Vakzination (mit Kuhpocken) und damit auch die *animal Vakzine* endgültig entdeckt und die Schrift hierüber wurde für alle Zeiten berühmt.

Jenner hatte schon als achtjähriges Kind selbst die Pocken überstanden und als Lehrling bei einem Wundarzt von dem Glauben der jungen Bauern über die Schutzkraft der Kuhpocken erfahren. Seine Entdeckung wurde überall mit großer Begeisterung aufgenommen und sehr schnell über alle Welt verbreitet. In der Gedenkschrift zum 100jährigen Bestehen der

der Lokalreaktion. Man kann die Impfstelle vor der Entwicklung der Reaktion ausschneiden, ohne die Immunität zu storen und erhält die gleiche Immunität ohne Lokalreaktion nach 10 oder 14 Einverleibung des Erregers. Den Verlauf der Immunitätsentwicklung hat *r. Firquet* an sogenannten Sukzessimpfungen gezeigt (49). Dabei entwickeln sich alle nachgeimpften Impfstellen mit der ersten, die späteren Nachimpfungen sind im Ablauf immer überstürzt, um Schritt zu halten, d. h. die allgemeine Immunitätslage des Körpers bestimmt den Ablauf der Lokalreaktion. Die Immunität ist sowohl humoral, wofür die verschiedenen Antikörper Ausdruck sind, wie auch vorhistogen, besonders auf der Haut lokalisiert, vorhanden. Die Infektionsimmunität als Grundimmunität länger in den Zellen verankert, als die humorale Immunität nachweisbar bleibt. Die humoralen Antikörper lassen sich auch durch abgetötete Impfstoffe erzeugen, die Zellimmunität dagegen nicht. Da eine Vakzination trotz Antikörpergehalt noch angehen kann, ist ein Unterschied zwischen antigenen und immunisationsfähigen Fähigkeiten des Virus zu machen, wobei bis heute die letzteren nur dem lebenden Virus vorbehalten sind und anscheinend die Generalisierung Voraussetzung haben (53).

Der Impfstoff

Der einmalige Glücksfall bei einer Infektionskrankheit, daß ein für den Menschen schvirulentes Virus über den Durchgang durch ein Haustier immer wieder zu einem relativ harmlosen Virus für den Menschen wird und auch so bleibt, ohne zurückzuschlagen, ist die Grundlage unseres heutigen Impfstoffes. Anfangs verwendete man die sogenannte *humanisierte Vakzine* nach *Jenners* Vorgang. Von Kuhpocken wurde Pustelinhalt auf ein Kind gebracht. Die Pusteln dieses Kindes wurden dann am 6. bis 8. Tag als Impfstoffquelle benutzt. Mit dieser humanisierten Vakzine wurde in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts geimpft. Die Übertragung von Syphilis und anderen Krankheiten — die Impfstoffspender stammten meist aus Findel- oder Waisenhäusern (übrigens die ersten Anstalten mit dem Namen Impfanstalt) — war eine ungleiche Zugabe. Die andauernde Führung des Pockenvirus in einem einzigen Wirt — hier dem Menschen — brachte außerdem seine weitgehende Abschwächung und folge schwacher Immunitätsentwicklung, zunächst die Variolois und schließlich gar weder Pocken mit sich. Erst als zur Regeneration Rinderpassagen eingeschoben wurden, erholte sich die immunisationsfähige Kraft der Vakzinen wieder. Es war ein langer Weg von diesen sogenannten *Retrovakzinen* bis zur *animalen Vakzine*, dem Impfstoff, der heute allein noch verwendet wird.

Die Retrovakzinen weiterer, aber begrenzter Subpassagen, also von den nächsten Generationen, blieben ebenso wirksam wie die erste Retrovakzine. Aber mit der Zeit degenerierten auch die reinen Rind- und Vakzinen. Erst die Einführung des Wirtwechsels und die laufende Überprüfung der Wirksamkeit haben den hohen Antigenstand der heutigen Vakzinen gebracht.

Mit der Vervollkommenheit der Laboratoriumsmedizin sind dann weitere Impfstoffgewinnungsverfahren entwickelt worden, die als Ergebnis die Kanarienvakzine, die sogenannte *Lapine* und die *Hodentvakzine* erbrachten, wobei in den Hoden von Rind oder Kanarienvogel geimpft wurde und der Hoden nach Anreicherung des Virus

bedeutende Rolle da von ihr Virulenz und die Vermehrungsfähigkeit entscheidend abhängen. Auch ein drittes lösliches Antigen mit Nukleinsäuregehalt vermochte bisher die Infektionsimmunität noch nicht zu erzeugen. Das Antigen oder die Antigene die hierfür verantwortlich sind blieben noch unbekannt und sind mit dem titelen Viruskörperchen verknüpft. Demzufolge sind auch wiederholte Versuche mit großen Mengen inaktivierter Pockenerreger neu nenswert zu immunisieren bisher erfolglos geblieben. Für die Praxis scheidet ein Totimpfstoff sonach bisher völlig aus (53).

Das Virus der Variola vera des Menschen das nur ein besonderer Typ aus einer großen Gruppe ähnlicher Erreger ist, läßt sich leicht auf eine Anzahl Säugetiere übertragen. Affen und Hunde zeigen je nach Applikation typische lokale oder allgemeine Erscheinungen. Es läßt sich leicht auf Rinder übertragen und macht dort regelmäßig eine Dauermodifikation im Sinne eines Verlustes seiner Generalisierungsfähigkeit beim Menschen durch. Bis heute ist es eine unentschiedene Streitfrage geblieben, ob die Erreger der Kuhpocken nur modifizierte Variola vera Erreger oder Erreger eigener Art sind. Viele Großvögel außer Rindern sind noch empfänglich wie Büffel, Esel, Pferde, Ziegen, Schafe, Schweine usw. Es gibt bezeichnende Unterschiede zwischen der Empfänglichkeit und Reaktionsweise bei den einzelnen Tierarten und den einzelnen Virusstämmen. Das durch Rinderpassage abgewandelte Virus die Vakzine ist für Kaninchen pathogener als für den Menschen so daß das Kaninchen als Versuchstier benutzt wird. Ein durch Kaninchen gegangenes Virus wird als *Lapine* bezeichnet. Sie macht eine ähnliche Transformation durch wie das Virus im Rind. Nur scheint der Virulenzabbau nicht ganz so weit zu gehen. Besonders empfindlich reagiert die Hornhaut des Kaninchens nach Skarifikation. Diese Tatsache bildet die Grundlage des Paulschen Versuchs der klassischen Nachweismethode für Variola und Vakzinevirus (45).

Mit scharfem Löffel entnommenes Bläschen- oder Papelmateriale oder auch Borken zwischen 2 Objektträgern angetrocknet oder in Röhrchen über Kieselgel oder Phosphorperoxyd und Glaswolle verwenden. Flüssigkeit mittels Kapillare gewinnen nach Versiegeln der Enden versenden. Nach Skarifikation und Impfung zeigt die mit Vakzine oder Variola infizierte Hornhaut in 48 Stunden bei Fixierung in Sublimatalkohol mit Lupe oder auch makroskopisch porzellanweiße Knötchen oder Punktchen im Gegensatz zum anderen Auge das ohne Infektion blieb (9). Bei Verwendung von Fluoreszinnatriumlösung 1% lassen sich bereits nach 24 Stunden grün leuchtende Punkte sehen. Nur der positive Ausfall hat Aussagewert (10). Allgemein empfehlenswert ist der Nachweis direkt mikroskopisch (durch Viktorablau gefärbt) (29).

Die Nachweismethoden im bebruteten Hühnererei (s. dort) im Kaninchenhoden oder auch serologisch sind den Speziallaboratorien vorbehalten.

Immunität. Das Überstehen der Variola hinterläßt in Mensch und Tier eine kraftige Immunität. Das trifft auch für alle übrigen Pockenerreger zu. Dabei sind weitgehende Kreuzimmunisierungen möglich ein Hauptargument für die Verwandtschaft der Pockenerreger. Die Krankheitsimmunität hält gewöhnlich ein Leben vor. Allerdings können alte Menschen deren Erkrankung in frühester Jugend lag doch ein zweites Mal erkranken. Im allgemeinen schützt eine schwere Erkrankung mehr als eine leichte das virulente Virus besser gegen das weniger virulente (Vakzine oder Alastrim) als umgekehrt. Diese Feststellung gab die Begründung für die Revakzination.

Die Immunität nach der Impfung beginnt sich am 6. Tag zu entwickeln und ist am 10. Tag vollständig. Während der Entwicklung einer Immunität kreist sowohl beim Kranken (60) wie beim Geimpften (12-26) das Virus im Blute. Es erzeugt z. B. an geschädigten Hautstellen sekundäre Pusteln. Die Immunität ist dabei nicht abhängig von

der Lokalreaktion. Man kann die Impfstelle vor der Entwicklung der Reaktion ausschneiden, ohne die Immunität zu stören und erhält die gleiche Immunität ohne Lokalreaktion nach einer Einverleibung des Erregers. Den Verlauf der Immunitätsentwicklung hat *Pirquet* an sogenannten Sukzessimpfungen gezeigt (49). Dabei entwickeln sich alle nachgeimpften Impfstellen mit der ersten, die späteren Nadimpfungen sind im Ablauf immer überstürzt, um Schritt zu halten, d. h. die allgemeine Immunitätslage des Körpers bestimmt den Ablauf der Lokalreaktion. Die Immunität ist sowohl humoral, wofür die verschiedenen Antikörper Ausdruck sind, wie auch vorhistogen, besonders auf der Haut lokalisiert vorhanden. Die Infektionsimmunität als Grundimmunität länger in den Zellen verankert, als die humorale Immunität nachweisbar bleibt. Die humoralen Antikörper lassen sich auch durch abgetötete Impfstoffe erzeugen, die Zellimmunität dagegen nicht. Da eine Vakzination trotz Antikörpergehalt noch anfehlen kann, ist ein Unterschied zwischen antigenen und immunisatorischen Fähigkeiten des Virus zu machen, wobei bis heute die letzteren nur dem lebenden Virus vorbehalten sind und anscheinend die Generalisierung Voraussetzung haben (53).

Der Impfstoff

Der einmalige Glücksfall bei einer Infektionskrankheit, daß ein für den Menschen schvirulentes Virus über den Durchgang durch ein Haustier immer wieder zu einem relativ harmlosen Virus für den Menschen wird und auch so bleibt, ohne zurückzuschlagen, ist die Grundlage unseres heutigen Impfstoffes. Anfangs verwendete man die sogenannte *humanisierte Vakzine* nach *Jenners* Vorgang, von Kuhpocken wurde Pustelinhalt auf ein Kind gebracht. Die Pusteln dieses Kindes wurden dann am 6. bis 8. Tag als Impfstoffquelle benutzt. Mit dieser humanisierten Vakzine wurde in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts geimpft. Die Übertragung von Syphilis und anderen Krankheiten — die Impfstoffspender stammten meist aus Findel- oder Waisenhäusern (übrigens die ersten Anstalten mit dem Namen Impfanstalt) — war eine ungleiche Zugabe. Die andauernde Föhrung des Pockenvirus in einem einzigen Wirt — hier dem Menschen — brachte außerdem seine weitgehende Abschwächung und folge schwacher Immunitätsentwicklung zunächst die Variolois und schließlich gerade Pocken mit sich. Erst als zur Regeneration Rinderpassagen eingeschoben wurde, erholte sich die immunisatorische Kraft der Vakzinen wieder. Es war ein langer Weg von diesen sogenannten *Retrovakzinen* bis zur *animalen Vakzine*, dem Impfstoff, der heute allein noch verwendet wird.

Die Retrovakzinen weiterer, aber begrenzter Subpassagen, also von den nächsten Generationen, bleiben ebenso wirksam wie die erste Retrovakzine. Aber mit der Zeit degenerierten auch die reinen Rind-Rind-Vakzinen. Erst die Einführung des Wirtswechsel und die laufende Überprüfung der Wirksamkeit haben den hohen Antigenstand der heutigen Vakzinen gebracht.

Mit der Vervollkommenung der Laboratoriumsmedizin sind dann weitere Impfstoffgewinnungsverfahren entwickelt worden, die als Ergebnis die Kaninchenvakzine, die sogenannte *Lapzine*, und die *Hodentvakzine* erbrachten, wobei in den Hoden von Rind oder Kaninchen geimpft wurde und der Hoden nach Anreicherung des Virus

steril entnommen eine primär sterile Vakzine ergab. Das gleiche ist mit der *Neurovakzine* einer aus Gehirn-Gehirn-Passagen von Versuchstieren stammenden Vakzine der Fall (12).

Durchgesetzt hat sich aber allgemein die *Dermovakzine* vom Rind, deren Virulenz und Immunisierungsfähigkeit dauernd überprüft wird.

Ein besonderes Problem war immer die Infektion mit Begleitbakterien und somit die *Haltbarmachung der Vakzine*. Die Einführung des Glycerins durch F. Müller (42) von der Berliner Impfanstalt hat, wie Cins (12) feststellte, erst die technische Grundlage der Vakzinerstellung, für systematische Massensimpfungen und Wiederimpfungen geschaffen.

Das Glycerin wirkt temperaturabhängig, wie alle Desinfektionsmittel antibakteriell bei Konzentrationen über 40%. Das Pockenvirus wird auf die Dauer zwar auch geschädigt, aber erheblich langsamer bei 4° erst nach mehreren Monaten. Bei Zimmertemperatur schwächt die Virulenz bereits nach 1–2 Wochen. Der Roh- und Stammimpfstoff wird ohne Glycerinzusatz bei –15° bis –20° C lange Zeit aufbewahrt. Herberg (30) hat neuerdings festgestellt, daß über 4–6 Monate bei 4° aufbewahrter Glycerin-Impfstoff zwar seinen Virulenztitel um eine Zehnerpotenz einbüßt, aber auch seine Gewebepathogenität verliert, die frischem Impfstoff eigentümlich ist. Er soll dabei möglicherweise also Veränderungen erleiden, die ihn vor Abgabe in den einzelnen Fertigungschargen gleichmäßiger wirksam und vertraglicher machen.

Lyophilisierte Vakzine zeichnet sich durch eine weit größere Haltbarkeit auch in tropischen Verhältnissen aus. Allerdings ist eine Standardvakzine auch damit nicht zu gewinnen, weil die einzelnen Impfstoffchargen starke Unterschiede ihrer Haltbarkeit aufweisen, deren Ursache nicht geklärt ist (4). Die Lyophilisation und der Einsatz von Antibiotika zur Keimfreimachung (Streptomycin) dürften aber mit der Zeit die noch immer heikle Bestandigkeit der Pockenvakzine verbessern.

Bereits 1927 gelang die Züchtung des Virus in Gewebekulturen ([3] Matland (41) Goodpasture, Woodruff und Buddingh (15)). Das Pockenvirus ist seitdem das Schulbeispiel für die Techniken der Virusbearbeitung geblieben, und fast jeder Virologe hat sich zur Einarbeitung in sein Gebiet dieses Virus bedient, da es sehr leicht und immer sicher züchtbar ist. Es gibt über 20 Jahre alte Chorioallantois-Kultur-Stämme (Herberg u. a. 24, 27, 28, 30). Trotzdem das Virus sich dabei kaum ändert, eine Neigung zur verstärkten Generalisation im Ei wird allerdings beschrieben — hat sich dieses Verfahren bis heute bei uns zur Herstellung von Pockenimpfstoff praktisch noch nicht eingeführt. Die geringere Haltbarkeit des wohl reinen, andererseits aber auch reakteren und empfindlicheren Gewebevirus ist bisher der Haupthinderungsgrund. Zahlreiche Autoren beschrieben zudem eine mangelnde Konstanz des antigenen Vermögens und der Virulenz.

Die neuerdings von Wesslen (56) hierzulande von Herrlich u. Mayr (24) angenommenen Züchtungsmethoden auf bovinen Gewebekulturen (embryonale Lährlaut oder -zunge) versuchen mit dem bovinen Nährboden die Vorteile der günstigen Erfahrungen mit der Gleichmäßigkeit gut gepflegter Kalberpustel-Impfstoffe zu erhalten. Dabei muß nach Wesslen (56) jede 3. Passage wieder von einer menschlichen Impfpustel ausgehen. Es ist hiernach gelungen, gleichmäßiges, haltbares Virus zu gewinnen. Es ist also heute möglich, einen gut angereicherten, konstanten und auch dauerhaften in seiner Wirkung dem Kalberimpfstoff völlig ebenbürtigen Gewebekultur-Impfstoff herzustellen. Diese Vakzine zeichnet sich vom Standpunkt des Her-

stellers gegenüber der Dermovakzine und der Edhautvakzine aus. Ihre Produktion ist in Kulturfäßen im Labor möglich; sie hat konstantes Zuchtmilieu, die Wechseln des Einflusses des Wirtsorganismus sind ausgeschaltet, unspezif. Eiweiß und Begleitstoffe sind geringer, die Impfflüssigkeit hat eine primäre Sterilität, ist wasserklar, zeigt keine Sedimentierung und eignet sich gut zur Lyophilisation (Herrlich). Der Gewebeimpfstoff wird gut vertragen. Lokal- und Allgemeinreaktion sind milde; bisher sind keine Impfkomplicationen (noch zu kleine Zahl!) beobachtet worden. In Schweden, Holland und andernorts sind solche Kulturvakzinen bereits verwendet worden. Dabei stellte man mindestens ein Jahr anhaltenden guten Impfschutz fest. Man wird noch abwarten müssen, ob die Konstanz des Impfstoffs wirklich ähnlich gut ist wie bei der Dermovakzine.

Impfstoff und Impfgesetz

Bis heute ist der Gebrauch von Tierlymphe in den Ausführungen zum Deutschen Impfgesetz vorgeschrieben. Die Verordnung des Reichsmin. d. I. v. 22. 1. 1940 be stimmt bezüglich des Impfstoffs:

§ 1 (1) Schutzimpfungen gegen Pocken sind nur mit Tierlymphe vorzunehmen. Der Impfstoff ist aus den staatlichen Impfanstalten zu beziehen.

(2) Für Privatimpfungen kann der Impfstoff auch aus den Apotheken bezogen werden.

§ 2 Der Arzt hat den Impfstoff möglichst bald nach Empfang zu verimpfen und ihn bis dahin vor Licht geschützt und kühlt (möglichst im Kühlschrank, sonst in einem kühlen Keller) aufzubewahren. Die auf den Impfstoffpackungen angegebenen Verwendungsfristen gelten nur unter der Voraussetzung völlig einwandfreier Aufbewahrung des Impfstoffs (2 bis 4 Wochen).

§ 3 Die Apotheken haben

- Impfstoff nur aus staatlichen Impfanstalten unmittelbar oder über den Arzneigroßhandel zu beziehen
- ihn vor Licht geschützt und bei Kühltemperatur (höchstens $+4^{\circ}\text{C}$) aufzubewahren
- ihn nur auf ärztliches Erfordern abzugeben
- ihn nur in den von Impfanstalten gelieferten Packungen und nur innerhalb der auf den Packungen angegebenen Verwendungsfristen abzugeben
- in dem Falle, daß sie Impfstoff vorrätig halten, in einem besonderen Geschäftsbuch die Eingänge an Impfstoff unter laufender Nummerierung, und Angabe der Impfortionen des Tages seiner Herstellung und des Endes der Abgabefrist sowie des Tages der Abgabe des Impfstoffs und des Namens des Empfängers zu vermerken
- sich jeder Veräußerung für den Impfstoff außer bei den Ärzten ihres Versorgungsbezirks zu enthalten

Die Bestimmungen unter Buchstaben a, b, d und e gelten für den Arzneimittelgroßhandel entsprechend.

Die Herstellung der Tierlymphe und deren Prüfung sind ebenfalls geregelt und zwar durch den Anhang über die Vorschriften über Einrichtung und Betrieb der Staatlichen Impfanstalten, in dem auch die einzelnen geregelt werden.

Die Anstaltsräume, das Anstaltspersonal, Auswahl und Untersuchung der Impftiere, deren Pflege, die Impfung der Tiere, Beobachtung der geimpften Tiere, Abnahme des Impfstoffs, Aufbewahrung des Rohimpfstoffs, Zubereitung des Impfstoffs mit der Prüfung desselben nach bakteriologischen Richtlinien, ferner die Bestimmung der Wirksamkeit nach verschiedenen genau vorgeschriebenen Methoden.

Diese Regelung bringt es mit sich, daß in Deutschland nur Retrovaxzinen mindestens der zweiten Generation von Kalb oder Rind zur Abgabe gelangen. Die Tiere werden in die Haut geimpft und zwar mit

- 1 Kalberimpfstoff unter möglichster Einschränkung der Anzahl der Kalberpassagen. Ein Wechsel auf einen anderen Wirt (Kaninchen) scheint so lange nicht nötig, als sich die Qualität der Lymphe nicht ändert
- 2 menschl. Impfstoff (humanisierte Vakzine) von völlig gesunden Erstimpflingen
- 3 Kaninchenimpfstoff (Lapine)
- 4 Eihautimpfstoff oder Gewebekulturimpfstoff

Genau Vorschriften über die Gewinnung, Aufarbeitung, Lagerung und Zubereitung des Impfstoffes sollen einheitliche Impfstoffe garantieren. Dem dient auch die Vorschrift einer wiederholten Prüfung der Vakzine.

Ein Impfstoff ist stets nur so gut wie seine Prüfung ist, und jede Wissenschaft fängt mit dem Messen an. Die quantitativen Verhältnisse sind noch am leichtesten zu erfassen. Dabei scheint die Auszählung der Pockenflecken auf der Eihaut des bebruteten Hühnereies (nach Burnet) den älteren Verdünnungsmethoden in Empfindlichkeit und Genauigkeit überlegen zu sein. Leider sind aber alle biologischen Meßmethoden der Cute oder Qualität des Impfstoffes wenig exakt. Denn es handelt sich um die Messung eines veränderlichen Organismus (Pockenerreger) auf einem ebenfalls veränderlichen biologischen Substrat. Es gibt bisher keine Standardimpfstoffe.

Die quantitativen Verhältnisse haben bei der Wertmessung wahrscheinlich weniger auszusagen als die qualitativen Fähigkeiten der Impfstoffe, denn die Quantität eingepflanzter Lebendvaxzinen dürfte nur für die allerersten Stunden nach der Impfung Bedeutung haben. Bei lebendem Impfstoff überläßt man ja die Vermehrung des Antigens dem Wechselspiel zwischen Erreger und Wirt selbst.

Erste vorsichtige Versuche einer Aussage über die unterschiedlichen Eigenschaften der Impfstoffe bedeuten die Beachtung der Entwicklung der Vakzineinfektion in den Hühnerembryonen vor allem des Zeitpunkts der Generalisation (23) und die Beobachtung des klinischen Verlaufs der Kanincheninfektion (intrakutan und intrazerebral), wobei die Größe der Gewebsfreundlichkeit am Krustenabfall oder an der Entwicklung typischer Enzephalitiden abgelesen wird (30). Hierzu tritt die Beurteilung der Pockenimpfung am Erstimpfling. So ist eine Parallele zwischen Frühgeneralisation im Hühnerei, späterem Krustenabfall, also starker Nekrotisierung am Kaninchen und gehäufte Entwicklung von Nebenpocken beobachtet worden.

Zu der Wirksamkeitsprüfung sollte nach den Ergebnissen der neueren Untersuchungen eine Qualitätsbeurteilung treten.

So sollen für die Herstellung von Pockenimpfstoffen keine Vakzinestämme Verwendung finden, die im Tierversuch oder bei Bruteimpfung besondere Pathogenitätsmerkmale erkennen lassen. Dabei wäre zu achten auf Ausfall der Vakzinereaktion auf der Haut des Kaninchens, wie Größe der Pusteln, hämorrhagischer Einschlag, stärkere Gewebszerstörungen, Art der Schorfbildung, Zeitpunkt des Abfalls der Schorfe und bei Einbeziehung der intrazerebralen Kaninchenimpfung auch die Beurteilung des allgemeinen klinischen Verlaufs bei der Eihautimpfung, die Stärke der entzündlichen Veränderungen der Eihaut und der Zeitpunkt des Eintritts der Generalisierung.

Eine Weiterentwicklung der Qualitätsbeurteilung von Impfstoffen dürfte für viele noch offenen Fragen von ausschlaggebender Bedeutung sein, vor allem für die Verhütung von Impfkomplikationen.

Der heutige Impfstoff soll nach Herberichs (30) experimentellen Erfahrungen wesentlich stärker als der von vor 20—30 Jahren sein. Ein solches langfristiges Schwanken der Impfstoffeigenschaften ist zuerst an der unterschiedlichen Immunitätsleistung und dem Auftreten von Erkrankungen Geimpfter abgelesen worden. Neuerdings hat man auch wieder auf den Zusammenhang von Vakzinequalität und Auftreten von Impfkomplicationen hingewiesen (38—57).

Die Durchführung der Impfung

Die Durchführung der Impfung erfolgt in Deutschland hauptsächlich in öffentlichen Impfterminen, ohne daß Privatsimpfungen durch die praktische Ärzteschaft ausgeschlossen sind. Die Durchführung von Impfterminen ist in eigenen Vorschriften genau geregelt und es ist notwendig, von den Vorschriften nicht abzuweichen, denn jede Abweichung verlagert die Verantwortung bei unerwünschten Vorkommnissen von dem Herausgeber der Vorschriften auf den Abweichler. Auch der Privatarzt muß vorschriftsmäßig verfahren (§ 5 19c).

Für die technische Ausführung der Impfung wird in der Durchführungsverordnung zum Impfgesetz (1940) bestimmt:

Die Impfung ist unter Anwendung aller Vorsichtsmaßnahmen auszuführen, die geeignet sind Wundinfektionen und Krankheiten zu verhindern. Insbesondere hat der Impfarzt sorgfältig auf die Reinheit seiner Hände und der Impfstelle sowie auf Keimfreiheit der Impfinstrumente Bedacht zu nehmen und saubere, waschbare Überkleidung beim Impfen zu tragen. Die Impfstelle ist mit (Zellstoff-) Watte und Alkohol oder einem anderen gleichwertigen Mittel (kein Jod oder Septo-Tinktur) abzureiben und abtrocknen zu lassen. Für jeden Impfling ist ein neuer Wattebausch zu nehmen. Bei wiederholter Verwendung von Impfmessern im gleichen Impftermin sind diese vor jedem Gebrauch zu sterilisieren (§ 315) und ausreichend abzukühlen, bevor sie erneut mit Impfstoff befeuchtet werden. Der Impfstoff ist vor Verunreinigung sorgfältig zu schützen und mit keimfreien Instrumenten unmittelbar aus dem Versandgefäß zu entnehmen.

Bei den öffentlichen Impfterminen sind nur 2 leichte Schnitte von 3 mm Länge und im Abstand von mindestens 2 cm voneinander anzulegen. Empfohlen wird nicht zu scharfe Impfmesser ziemlich steil auf die gut gespannte Haut aufzusetzen, die Haut durch Eindrücken an der Spitze oberflächlich stichförmig zu verletzen und das Messer mit einer zu einem kurzen Komma ansetzenden Schreiebewegung wieder heraus zu ziehen.

Eine Blutung, die schlechtere Bedingungen für das Angehen der Vakzine schafft, kann auf diese Weise trotz Durchtrennung der obersten Epidermis leicht vermieden werden. Es empfiehlt sich, den Impfstoff durch das hiermit benetzte Messer und die Messerfläche in die Impfstelle einzubringen. Die Impfstellen sollen bis zum Eintrocknen der Lymphe unbedeckt bleiben. Die Vornahme der Impfung an anderen Stellen als am Oberarm, z. B. am Oberschenkel, sollte wegen der weit größeren Gefahr der Verschmutzung nur auf ganz seltene Ausnahmen beschränkt bleiben. Dabei ist der Impfarzt verpflichtet, die Pflegepersonen über einwandfreie Sorgfalt der Reinhaltung der Impfstelle ganz besonders zu unterrichten.

Die Impfstelle sollte nicht zu hoch am Oberarm und nicht zu nahe am Gelenk gewählt werden. Der Impfarzt läßt sich das Kind mit entblößtem Oberkörper, den Arm ihm zugekehrt, halten. Er umfaßt den Oberarm von innen und spannt sich somit das Impffeld aus. Kosmetischen Gründen wird gerne nicht rein seitlich geimpft, sondern etwas nach hinten abgewichen, besonders bei Mädchen. Beim Impfen am Oberschenkel ist die Gefahr der Verschmutzung bei Kleinkindern allzu leicht gegeben. Das

Diese Regelung bringt es mit sich, daß in Deutschland nur Retrovakzinen mindestens der zweiten Generation von Kalb oder Rind zur Abgabe gelangen. Die Tiere werden in die Haut geimpft und zwar mit

- 1 Kalberimpfstoff unter möglicher Einschränkung der Anzahl der Kalberpassagen. Ein Wechsel auf einen anderen Wirt (Kaninchen) scheint so lange nicht nötig, als sich die Qualität der Lymphe nicht ändert
- 2 menschl. Impfstoff (humanisierte Vakzine) von völlig gesunden Erstimpflingen
- 3 Kaninchenimpfstoff (Lapine)
- 4 Eihautimpfstoff oder Gewebekulturimpfstoff

Genaue Vorschriften über die Gewinnung, Aufarbeitung, Lagerung und Zubereitung des Impfstoffes sollen einheitliche Impfstoffe garantieren. Dem dient auch die Vorschrift einer wiederholten Prüfung der Vakzine.

Ein Impfstoff ist stets nur so gut wie seine Prüfung ist, und jede Wissenschaft fängt mit dem Messen an. Die quantitativen Verhältnisse sind noch am leichtesten zu erfassen. Dabei scheint die Auszählung der Pockenflecken auf der Eihaut des bebruteten Hühnerereies (nach Burnet) den älteren Verdünnungsmethoden in Empfindlichkeit und Genauigkeit überlegen zu sein. Leider sind aber alle biologischen Meßmethoden der Güte oder Qualität des Impfstoffes wenig exakt. Denn es handelt sich um die Messung eines veränderlichen Organismus (Pockenerreger) auf einem ebenfalls veränderlichen biologischen Substrat. Es gibt bisher keine Standardimpfstoffe.

Die quantitativen Verhältnisse haben bei der Wertmessung wahrscheinlich weniger auszusagen als die qualitativen Fähigkeiten der Impfstoffe, denn die Quantität eingepflichter Lebendvakzinen dürfte nur für die allerersten Stunden nach der Impfung Bedeutung haben. Bei lebendem Impfstoff überläßt man ja die Vermehrung des Antigens dem Wechselspiel zwischen Erreger und Wirt selbst.

Erste vorsichtige Versuche einer Aussage über die unterschiedlichen Eigenschaften der Impfstoffe bedeuten die Beachtung der Entwicklung der Vakzineinfektion in den Hühnerembryonen vor allem des Zeitpunkts der Generalisation (23) und die Beobachtung des klinischen Verlaufs der Kanincheninfektion (intrakutan und intrazerebral), wobei die Größe der Gewebsfreudlichkeit am Krustenabfall oder an der Entwicklung typischer Enzephalitiden abgelesen wird (30). Hierzu tritt die Beurteilung der Pockenimpfung am Erstimpfling. So ist eine Parallele zwischen Frühgeneralisation im Hühnerer, späterem Krustenabfall, also starker Nekrotisierung am Kaninchen und gehäufte Entwicklung von Nebenpocken beobachtet worden.

Zu der Wirksamkeitsprüfung sollte nach den Ergebnissen der neueren Untersuchungen eine Qualitätsbeurteilung treten.

So sollen für die Herstellung von Pockenimpfstoffen keine Vakzinestämme Verwendung finden, die im Tierversuch oder bei Bruteimpfung besondere Pathogenitätsmerkmale erkennen lassen. Dabei wäre zu achten auf Ausfall der Vakzinerreaktion auf der Haut des Kaninchens wie Größe der Pusteln, hämorrhagischer Einschlag, stärkere Gewebszerstörungen, Art der Schorfbildung, Zeitpunkt des Abfalls der Schorfe und bei Embeziehung der intrazerebralen Kaninchenimpfung auch die Beurteilung des allgemeinen klinischen Verlaufs bei der Eihautimpfung, die Stärke der entzündlichen Veränderungen der Eihaut und der Zeitpunkt des Eintritts der Generalisierung.

Eine Weiterentwicklung der Qualitätsbeurteilung von Impfstoffen dürfte für viele noch offenen Fragen von ausschlaggebender Bedeutung sein, vor allem für die Verhütung von Impfkomplicationen.

Interesse des Impfgesetztes sondern mehr noch des Wiederspümlings wie wir weiter unten noch sehen werden. Dabei sind die lokalen und allgemeinen Reaktionen eine erfolgreich = Immunisierung vorausgesetzt gar nicht geringer als bei den Inkubationsmethoden. Lokal können subkutan schmerzhaft bis 5 Markstückgroße und bei intrakutaner Impfung bohnen große Infiltrate lange bestehen bleiben ja sogar einschmelzen oder narbige Einziehungen verursachen. Es häufig verlängerten und abgeschwachten Allgemeinreaktionen welche die erfolgreiche Impfung anzeigen schützen aber nicht vor den der Pockenimpfung eigentümlichen Impfkomplicationen (s. dort) geben aber wie immer wieder festgestellt wurde erheblich schwächere Immunisierungserfolge erfordern also eine frühere Nachimpfung (Kaiser 36).

Klinik der Erstimpfung

Die Pockenimpfung des Erstimpflings ist ein Eingriff der auch im völlig normalen Ablauf nicht bagatellisiert werden darf. Er hat neben der lokalen eine recht erhebliche Allgemeinreaktion zur Folge über deren Tiefe das jugendliche Alter der Impflinge allzu häufig hinwegtäuscht. Es ist erstaunlich wie wenig allgemein über den klinischen Ablauf der normalen Vakzination bekannt ist und wie sehr die lokale Reaktion vom Allgemeinzustand und seinen Änderungen ablenkt. Es ist deshalb besonders verdient voll daß im Auftrag des Bundesgesundheitsamtes Hansen u. Müller Rentsch (17) die Klinik der Pockenimpfung wieder bearbeitet haben denen im folgenden öfter gefolgt sei.

Die Lokalreaktion

Die traumatische Reaktion tritt bei der Schnittimpfung innerhalb 10 Minuten ein. Sie schließt durch austretende Gewebeflüssigkeit die Schnittstellen. Eine traumatisch bedingte Quaddel ist in den ersten 2—4 Stunden am deutlichsten. Verschwundet aber innerhalb weniger Stunden. Es bleibt nur der geschlossene Impfstich bedeckt mit einer feinen graugelben Borke (1 Stadium der Inkubation Latenz). Entgegen häufiger Darstellung verstärkt sich bereits am 2. Tage ihre Rotung zur Makula. Die Ränder des Impfstichs erscheinen etwas verdickt. 2. T. sogar schon wie kleine Papeln (2 Stadium der Papelbildung). Bei der Punktimpfung ist in diesem Stadium nur eine größere Zahl feinsten Bläschen erkennbar die in den folgenden Tagen zu einer Blase zusammenfließen. Die Papel verstärkt sich bis zum 5. Tag zu einem Knötchen das von einem dunkelroten Saum umgeben ist der Aula. Bis zum 3. Tag entsteht eine Vesicula das Jennersche Bläschen das sich bis zum Tage der Nachschau 7 Tage p. v. als prallgefüllte perlmuttergraue Blase mit wallartig erhabenem Rand und zentraler Einsenkung mit einer braunen kleinen Borke ebendort entwickelt hat. Umgeben ist die Blase noch von der Aula. Vom 3. Tage an geht diese dann in die sogenannte Area eine erysipel ähnliche intensive Rotung und Schwellung der Haut von 3 cm Durchmesser mit zackigem Rand über (Abb. 2). Damit ist am 11. (10—13.) Tag der Höhepunkt der Lokalreaktion erreicht. Die Area kann bei einzelnen Kindern sehr viel größer werden den ganzen Arm bis zum Ellbogen zum Schlüsselbein ja bis zur Brust erfassen. Meist reicht sie armabwärts weiter als nach oben.

Wenn die Area abbläht häufig schon früher trübt sich der anfangs klare seröse Inhalt der Pustel. Sie wird gelblich und trocknet zu einer derben dunkelbraunen Kruste die nach 22 (19—24) Tagen abgestoßen wird und eine charakteristische wabige flache

Impfen 2—3 cm unter der Mamille trifft sicherlich die nach heutigem Landesbrauch noch kosmetisch unauffälligsten Regionen. Es hat sich eingeführt die Erstimpfung am re. und die Zweitimpfung am li. Oberarm vorzunehmen.

Man hat früher 4–8 ja noch mehr Schnitte für notwendig gehalten. Es gibt auch Untersuchungen, wonach die Stärke der Immunität von der Größe der Pustelfläche abhängt oder von der Anzahl der Impfschnitte. Jedoch ist immer zu bedenken, daß die notwendige Voraussetzung solcher Untersuchungen die nachweisbare Gleichartigkeit der verwendeten Impfstoffe sein muß und diese Nachweisbarkeit ist nicht gegeben.

Dem Impfgesetz, wie auch der geltenden Immunitätstheorie ist aber Genüge getan, wenn ein einziger Impfschnitt angeht, weshalb die gegenwärtige Forderung nach 2 Impfschnitten nur eine Sicherung, gegen Impfsrager sein soll.

Es gibt weiterhin noch die Mehrfachpunktimpfung (Multipunktur, multiple pressure method), die in den angelsächsischen Ländern üblich ist. Hierbei wird durch einen kleinen Tropfen Lymphe die Spitze einer gewöhnlichen Injektionsnadel mit dem Schrägschliff nach oben bei Erstimpfungen 10 bis 15mal bei Wiederimpfungen 20 bis 30mal auf die Haut gedrückt, ohne sie zu durchstechen. Die Nadel wird fast parallel zur Hautoberfläche gehalten und auf und ab bewegt. Die Impfpunkte bringt man auf einer Hautfläche von 3—4 mm an. Überflüssige Lymphe kann zum Schluß abgetupft werden. Hansen u. Mitarb. (17) die im Auftrage des Bundesgesundheitsamtes eine vergleichende Untersuchung der beiden vorgenannten Impfmethoden vornahmen, kamen zu folgendem Ergebnis:

Gegenüber der Zweischnittimpfung ist das Trauma und die entsprechende traumatische Reaktion bei der Mehrfachpunktimpfung geringer. Viele Kinder bemerken den Eingriff kaum, sie schreien seltener und machen kaum Abwehrbewegungen. Deshalb kann die Technik viel gleichmäßiger gehandhabt werden, zumal die Gleichmäßigkeit der einzelnen Impfpunkte viel weniger vom Geschick des Arztes abhängt, als die der Impfschnitte. Die Punktimpfung erfordert vom Geübten nicht mehr als die alte Methode. Kosmetisch vorteilhaft ist die einfache Narbe, deren technisch bedingte Größe von der Zahl der Impfpunkte und der beimpften Hautfläche abhängt. Wirksame Lymphe vorausgesetzt, ist ein Nichtangehen der Impfung so gut wie ausgeschlossen. Die Lokal- und Allgemeinreaktionen haben wegen der gleichmäßigeren Inokulation weniger Varianten. Wegen der offenbar rascheren Generalisation der Vakzine beginnt die Impfreaktion etwas früher, Fieberhöhe und -dauer sind geringer. Die Punktimpfung erfüllt die Bedingungen des deutschen Impfgesetzes, da eine erfolgreiche Erstimpfung bei Angehen einer Impfpustel testiert werden kann.

Weitere nicht allgemein erlaubte Impfmethoden

Mir selbst hat sich die bei Schiffs- und Kolonialärzten heute noch übliche Anwendung einer *fen* ein Einstich mit einer Injektionskanüle oder Stecknadel gemacht wird. Das gibt häufig alten Impfmethode gut bewahrt, bei der durch einen auf die Haut aufgesetzten Vakzinetropfen kleine kosmetisch gute Narben und diese Art ist schließlich nur ein Grenzfall der kommaförmigen Schnittimpfung.

Diese Impfung darf in öffentlichen Impfterminen von den Impfärzten mit Ausnahme der Impfanstaltsleiter ebensowenig angewandt werden wie die folgenden Methoden: *subkutane Impfung* und *intrakutane Impfung*. Beide Methoden haben eine bakterienfreie Vakzine zur Voraussetzung, haben aber einen großen Nachteil. Sie hinterlassen keine Narben, die für die Nachprüfung eines Impf Erfolges nach 10 Jahren noch so überaus wichtig sind, nicht nur im

Temperaturerhöhungen festgestellt. Diese Beobachtung ist wichtig für die Beurteilung von Impfwirkungen. Frühzeitige Temperaturreaktionen werden gern für nicht pockenbedingt gehalten und als Gegengrund bei Impfwirkungen angeführt. Die fieberärmsten Tage (4—6 Tag p. v.) bilden die Grenze zum nächsten Stadium, dem sehr unregelmäßigen *Initialfieber*, das den 6. und 7. Tag einnimmt und von dem meist deutlich ausgeprägten *Florationsfieber*, das vom 8. bis 12. Tag p. v. dauert, gefolgt ist. Es heftlich fällt die Temperatur mehr oder weniger plötzlich ab.

Die größte Fieberhöhe wird meistens — aber wie bereits gesagt nicht immer — im letzten Stadium erreicht, gar nicht selten um 40°, und zwar zwischen dem 10. und 12. Tag, also nach der sogenannten letzten Nachschub. Hierauf müssen die Eltern aufmerksam gemacht werden. In die erste Zeit ist eine besondere Schonung des Impflings

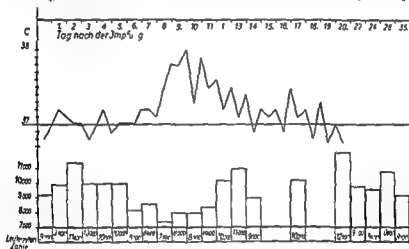


Abb. 3 Temperaturkurve und Leukozytenwerte nach Pockenschutzimpfung (Mittelwerte von 10 Erstimpflingen nach Hansen und Müller-Rentsch)

angebracht. Bei der Punktimpfung kommt die Fieberreaktion etwas früher. Es gibt allerdings auch Vakzinationsabläufe ohne jede Temperaturbewegung, um so häufiger je jünger die Kinder sind (Abb. 3).

Im Zusammenhang mit der Fieberreaktion soll erwähnt werden, daß das Virus nach der Pockenimpfung mit großer Regelmäßigkeit vom 3.—10. Tage im Blute nachweisbar ist, ein direkter Beweis des Allgemeininfektes (26). Entsprechend der Erregeranwesenheit im Blute deuten auch *Milchschwellung* und die Schwellung der regionalen Lymphknoten auf die Beteiligung der Abwehrorgane hin.

Die Veränderungen im Blutbild im Sinne einer Allgemeinreaktion sind schon lange bekannt (54, 37, 51). Hansen u. Mitarb. (17) haben die älteren Angaben erneut bestätigt und darüber hinaus eine regelmäßige starke Beteiligung des Knochenmarkes festgestellt. Diese Knochenmarksbefunde entsprechen denen bei *Variola vera*.

Nach Hansen u. Mitarb. (17) steigt die Leukozytenzahl im Blut bis zum 8. Tag p. v. an, fällt bis zum 10. Tag unter den Ausgangswert ab, erreicht in Schub am 20. Tag ihren Höchstwert und geht bis zum 30. Tag p. v. zur Norm zurück. Bei der initialen Leukozytose steht keine Linksverschiebung. Um den 6. Tag p. v. ist eine geringe Linksverschiebung erkennbar, danach geht die Zahl der Stäbkerne stark zurück. Der Anteil der Granulozyten nimmt bis zur Höhe

blaßrote Narbe hinterläßt. Diese Narbe vergrößert sich mit dem Wachstum des Impflings. Eine kosmetische Rücksichtnahme bei der Länge des Impfstiches ist also durch aus am Platze.

Nicht selten gibt es auch Impfnekrosen, deren tiefe Geschwüre etwas länger zur Abheilung brauchen.

Diese Entwicklung scheint vom Impfstoff abzuhängen. Die Schwellung der regionalen Lymphknoten und eine mäßige Lymphangitis gehören zum normalen Bild der Lokalreaktion. Die Punktimpfung zeigt ganz ähnliche Abläufe.

Die Allgemeinreaktion

Es heißt immer wieder, daß das Allgemeinbefinden des Erstimpflings (wir sprechen hier nur von Säugling und Kleinkind) nur selten gestört sei, zumindest in den ersten Tagen. Je weiter wir uns in der Literatur zeitlich von den Variola vera Kennern ent-



Abb. 11 Vakzinepusteln am 9. Tag post vaccinationem mit Area.

fernen, um so mehr tritt die Beschreibung von Allgemeinreaktionen auf. Dies liegt an der Relativität der Beobachtung. Man kann bei der Beobachtung der Störungen eines Säuglings völlig von seiner Spiel lust, Reizbarkeit, seinem Appetit, seinem Gleichmut und Schlafbedürfnis absehen und sich auf die Gewichtsentwicklung stützend einen Einblick in die Tiefe der Veränderungen seines Zustandes tun. Dabei zeigt sich regelmäßig, zumindest ein Stillstand der Gewichtszunahme, nicht selten sogar eine vorübergehende Abnahme. Häufig geht damit geringe Vermehrung der Stuhlzahl einher.

Eine genaue klinische Verfolgung des Impfiebers zeigt einen gegenüber der gleichmäßigen Entwicklung der Lokalreaktion sehr wechselvollen Verlauf. Das Impffieber soll von der inokulierten Virusmenge abhängen (Groth 16). Andererseits ist keine Beziehung zwischen der Größe der Lokalreaktion und Ausprägung der Fieberreaktion gegeben. Beide Auswirkungen der Vakzination können sich durchaus gegenteilig entwickeln, ohne daß es aber so sein muß.

Das typische Vakzinationsfieber läßt sich nach Peiper (40) bei aller Veränderlichkeit in 3 Phasen einteilen.

Für das Inokulationsfieber hat Hansen (17) den Namen *Prodromalfieber* vorgeschlagen, da seiner klinischen Beobachtung nach die Latenz nicht 3—4 Tage dauert, sondern bereits im Laufe des 2. Tages mit bereits zunehmender Entzündung am Impfort auch Temperaturreaktionen auftreten. Er hat öfters in den ersten 5 Tagen p. v. die individuell größten

Erfolg beurteilung (Impfschönheit)

Das Ziel einer Schutzimpfung ist der spezifische Immunisierungserfolg. Die hierzu notwendige Impfreaktion wird dem Impfling durch eine Impfscheinbeurteilung attestiert. Hierzu die Richtlinien für die Abhaltung von Impf- und Nachschauermunten Anlage 4 des Bundesgesetzes des RMdI vom 19. 4. 1910).

Der Arzt hat bei jedem Impfling frühestens am 6. spätestens am 8. Tage nach der Impfung den Impferfolg festzustellen und einen Impfschein auszustellen. Die Erstimpfung hat als erfolgreich zu gelten, wenn mindestens eine Pustel zur regelrechten Entwicklung gekommen ist. Bei der Wiederimpfung ist zwischen Knotchen-Blasenbeschleunigter Pustelreaktion und Erstimpfreaktion die sämtlich als erfolgreich zu gelten haben zu unterscheiden. Gewertet wird statistisch die Impfstelle mit der stärksten Reaktion. Eine Früh- oder Knotchenreaktion liegt vor, wenn an der Impfstelle ein kleines Knotchen tastbar ist oder die am Nachschautag bereits verheilte Impfwunde einen schmalen pigmentierten etwas erhabenen Saum aufweist.

Bei der Blasenreaktion sitzt ein runder Schorf von 2—3 mm Durchmesser auf der Impfwunde, die von einem geringen roten Hof umgeben sein kann. Bei der Pustelreaktion mit beschleunigtem Verlauf ist eine Woche nach der Impfung eine Pustel mit noch flüssigem Inhalt vorhanden, das Zentrum zeigt aber mitunter bereits beginnende Schorfbildung und der an sich mit scharfem Rand abgegrenzte Entzündungshof oft schon Aufhellungszonen. Eine Allgemeinreaktion kann vorhanden sein. Im Gegensatz hierzu ist bei der Pustelreaktion in der Form des Verlaufs der Erstimpfung immer eine Allgemeinreaktion vorhanden. Es besteht hier eine regelrechte Vakzinepustel mit noch klarem flüssigem Inhalt. Der Entzündungshof fehlt noch oder ist erst in Gestalt einer unregelmäßig begrenzten Rötung entwickelt. Sichere Zufallsinfektionen mit Pocken oder Kuhpocken (vereinzelte Pusteln generalisierte Vakzine oder Ekzema vaccinatum bei Nichtgeimpften) sind der Pockenschutzimpfung gleichzustellen.

Die Prüfung des Impferfolges bei Wiederimpfungen am 6.—8. Tag p. v. ist natürlich unzuverlässig. Bei einer ganzen Reihe noch hoch Immuner ist die Macula längst geschwunden. Es ist deshalb für den internationalen Impfschein auch nur der Vermerk Revakzination ohne Nachschau vorgesehen, das setzt natürlich voraus, daß dem Impfarzt die Erstimpfung irgendwie nachweisbar war. Manche Einwanderungsbehörden verlangen auch bei der Wiederimpfung eine Nachschau und diese dann richtigerweise 48 Stunden nach der Wiederimpfung.

Wie bei jeder Krankheit so ist auch bei der künstlich herbeigeführten Vakzineinfektion besonderer Wert auf die Pflege des Impflings vor allem des Erstimpflings zu legen. Hierauf weist Kaiser (36) in seinem vorzüglichen mehr mit Bezug auf den Impfling als auf die Pockenimpfung an sich geschriebenen Leitfaden hin. Es ist die Tendenz mancher Impfärzte, die ja durch unsere gesetzliche Impfregelei Erfüllungshilfen eines Impfgesetzes werden, den leichten Verlauf der Impfreaktion herauszustellen. So fehlen häufig Hinweise auf die erhebliche Belastung des Impflings, wohl auch mit Rücksicht auf impfgegnerische Einwirkung. Nachdem wir gesehen haben, daß die Vakzination eine Allgemeinerkrankung darstellt, hängt deren Ablauf sicher weitgehend von der zweckmäßigen Pflege des Erstimpflings ab. Diese sollte den allgemeinen Regeln der Säuglings- und Kleinkinderpflege entsprechen, in höherem Alter mehr der Pflege von Infektionskranken. Schonung, Reinlichkeit, frische Luft, keine außergewöhnlichen Anstrengungen durch muskulare und klimatische Belastung oder un zweckmäßige Kleidung.

der Impfreaktion ab. Eine *rhythmisch auftretende toxische Granulierung* der Neutrophilen mit größter Intensität am 5. 8. 11. und 14. Tag p. v. soll auf Zusammenhänge der Zellschädigung mit der Virusvermehrung hindeuten. Die *Lymphocyten* sind um den 11.—14. Tag p. v. am häufigsten. Die Zahl der Eosinophilen ist am 7. Tag p. v. am geringsten und am 12. Tag am größten. Die *Monoocyten* vermindern sich im Laufe der Impfreaktion.

Neben diesen deutlich meßbaren Veränderungen im Laufe der Vakzination treten noch *regelmäßig* weitere Zeichen der Allgemeinstörung auf. Die Kinder sind *verdrüßlich* und *eßunlustig*. Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Durst und ausnahmsweise Konvulsionen kennen wir. Hiermit sind schon Symptome aufgeführt, die auch für eine *Beteiligung des ZNS* sprechen (46). Die EEG zeigt einerseits häufiger pathologische Befunde als der klinische Befund vermuten läßt. Andererseits ist eine EEG-Veränderung selbst bei Fieberkrämpfen im Verlauf der Vakzination nicht vorhanden. Die erstaunliche Häufigkeit von Virusnachweisen der Coxsackie-Echo-Gruppe im Liquor, auch bei leichtesten klinischen Störungen, läßt die positiven Vakzinevirusbefunde im Liquor, die bisher freilich nur bei ausgeprägten enzephalitischen Komplikationen erhoben wurden (25/52), in hellerem Lichte erscheinen.

Alter und Konstitution beeinflussen Impfung und Wiederimpfung. Je jünger ein Kind ist, um so besser wird die Impfung vertragen. Als der *gunstigste Zeitpunkt* hat sich auch aus praktischen Gründen das 2. und 3. Lebenshalbjahr herausgestellt (Kleinschmidt 38).

Die Konstitution der Kinder soll einen Einfluß auf das mehr oder weniger starke Angehen der Erstimpfung ausüben. Jedenfalls soll die sogenannte *kachektische Reaktion* nach Pirquet (49) nur bei schwächlichen Kindern auftreten. Vollblütige Kinder dagegen durch kraftigen Ablauf aller Impferscheinungen vorbelastet sein (Kaiser 36).

Zusammenfassend läßt sich die ganz gewöhnliche (normale) Impfreaktion des Erstimpflings als Ausdruck einer *Allgemeininfektion mit Vakzinavirus* deuten (31).

Impfreaktion bei Wiederimpfung

Das Bild der Impfreaktion beim Wiederimpfling ist nur durch die von der ersten Impfung noch verbliebenen Abwehrkräfte beeinflusst. Das zeitliche Intervall zwischen den beiden Impfungen wie die individuell verschiedene Immunisierung bedingen ein völlig wechselndes Bild, doch schälen sich einige Hauptformen heraus, die bereits nach Stunden auftretende *Macula*, die nach Kaiser als *essentielle Frühreaktion* bezeichnet werden sollte, weil sie nach 7 Tagen bei der Nachschau nicht mehr zu sehen ist. Sie ist Ausdruck der Allergie, soll nach neuen Untersuchungen aber auch mit abgetöteter Vakzine auslösbar sein. Wächst das Virus an, so entwickelt sich eine tastbare *Papel*, die völlig verschwinden kann oder zu einem *Knoten* anwächst, das von einem roten infiltrierten Hof umgeben sein kann. Tritt noch eine Verflüssigung der Kuppe ein, so haben wir die modifizierte Blaschenreaktion als Endstufe. Nach Pirquet (49) ist die erste Stufe die *hyperergische Frühreaktion*. Die weiteren Stufen bezeichnet er als *beschleunigte Area-Reaktion*.

Die Allgemeinreaktion des Wiederimpflings beschränkt sich fast ganz auf die Lymphknotenschwellung und das Jucken der Impfstelle. Fieber wird fast nicht gemerkt.

Erfolg beurteilung (Impfreaktion durch)

Das Ziel einer Schutzimpfung ist der spezifische Immunisierungserfolg. Die hierzu notwendige Impfreaktion wird dem Impfling durch eine Impfbescheinigung attestiert. Hierzu die *Richtlinien für die Abhaltung von Impf- und Nachschauterminen* Anlage 4 des Rundlasses des RMdL vom 19. 4. 1940).

Der Arzt hat bei jedem Impfling frühestens am 6. spätestens am 11. Tage nach der Impfung den Impferfolg festzustellen und einen *Impfschein* auszustellen. Die *Erstimpfung* hat als erfolgreich zu gelten, wenn mindestens eine Pustel zur regelrechten Entwicklung gekommen ist. Bei der *Wiederimpfung* ist zwischen Knotchen, Blasen, beschleunigter Pustelreaktion und Erstimpfreaktion, die sämtlich als erfolgreich zu gelten haben, zu unterscheiden. Gewertet wird statistisch die Impfstelle mit der stärksten Reaktion. Eine Früh- oder Knotchenreaktion liegt vor, wenn an der Impfstelle ein kleines Knotchen tastbar ist oder die am Nachschautag bereits verheilte Impfwunde einen schmalen pigmentierten, etwas erhabenen Saum aufweist.

Bei der Blasenreaktion sitzt ein runder Schorf von 2—3 mm Durchmesser auf der Impfwunde, die von einem geringen roten Hof umgeben sein kann. Bei der Pustelreaktion mit beschleunigtem Verlauf ist eine Woche nach der Impfung eine Pustel mit noch flüssigem Inhalt vorhanden, das Zentrum zeigt aber mitunter bereits beginnende Schorfbildung und drängt sich mit scharfem Rand abgegrenzte Entzündungshof oft schon Aufhellungszonen. Eine Allgemeinreaktion kann vorhanden sein. Im Gegensatz hierzu ist bei der Pustelreaktion in der Form des Verlaufs der Erstimpfung immer eine Allgemeinreaktion vorhanden. Es besteht hier eine regelrechte Vakzinepustel mit noch klarem flüssigem Inhalt. Der Entzündungshof fehlt noch oder ist erst in Gestalt einer unregelmäßig begrenzten Rötung entwickelt. Sichere Zufallsinfektionen mit Pocken oder Kuhpocken (vereinzelte Pusteln generalisierte Vakzine oder Ekzema vaccinatum bei Nichtgeimpften) sind der Pockenschutzimpfung gleichzustellen.

Die *Prüfung des Impferfolges bei Wiederimpfungen* am 11.—18. Tag p. v. ist natürlich unzuverlässig. Bei einer ganzen Reihe noch hoch Immuner ist die *Vicula* längst geschwunden. Es ist deshalb für den internationalen Impfschein auch nur der Vermerk *Revakzination ohne Nachschau* vorgesehen, das setzt natürlich voraus, daß dem Impfarzt die Erstimpfung irgendwie nachweisbar war. Manche Finanzierungsbehörden verlangen auch bei der Wiederimpfung eine Nachschau, und diese dann richtigerweise 48 Stunden nach der Wiederimpfung.

Wie bei jeder Krankheit, so ist auch bei der künstlich herbeigeführten Vakzineinfektion besonderer Wert auf die *Pflege des Impflings*, vor allem des Erstimpflings, zu legen. Hierauf weist *Kaiser* (36) in seinem vorzüglichen, mehr mit Bezug auf den Impfling als auf die Pockenimpfung an sich geschriebenen Leitfaden hin. Es ist die Tendenz mancher Impfarzte, die ja durch unsere gesetzliche Impfregelung, Erfüllung eines Impfgesetzes, werden, den leichten Verlauf der Impfreaktion herauszustellen. So fehlen häufig Hinweise auf die erhebliche Belastung des Impflings, wohl auch mit Rücksicht auf impfgegnersche Einwirkung. Nachdem wir gesehen haben, daß die Vakzination eine Allgemeinerkrankung darstellt, hängt deren Ablauf sicher weitgehend von der zweckmäßigen Pflege des Erstimpflings ab. Diese sollte den allgemeinen Regeln der Säuglings- und Kleinkinderpflege entsprechen: in höherem Alter mehr der Pflege von Infektionskranken. Schonung, Reinlichkeit, frische Luft, keine außergewöhnlichen Anstrengungen durch muskuläre und klimatische Belastung oder un zweckmäßige Kleidung.

der Impfreaktion ab. Eine *rhythmisch auftretende toxische Granulierung* der Neutrophilen mit größter Intensität am 5. 8. 11. und 14. Tag p. v. soll auf Zusammenhänge der Zellschädigung mit der Virusvermehrung hindeuten. Die *Lymphocyten* sind um den 11.—14. Tag p. v. am häufigsten. Die Zahl der Eosinophilen ist am 7. Tag p. v. am geringsten und am 12. Tag am größten. Die *Monozyten* vermindern sich im Laufe der Impfreaktion.

Neben diesen deutlich meßbaren Veränderungen im Laufe der Vakzination treten noch *regelmäßige* weitere Zeichen der Allgemeinstörung auf. Die Kinder sind verdrießlich und eßunlustig. Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Durst und ausnahmsweise Konvulsionen kennen wir. Hiermit sind schon Symptome aufgeführt, die auch für eine *Beteiligung des ZNS* sprechen (46). Die EEG zeigt einerseits häufiger pathologische Befunde als der klinische Befund vermuten läßt. Andererseits ist eine EEG-Veränderung selbst bei Fieberkrämpfen im Verlauf der Vakzination nicht vorhanden. Die erstaunliche Häufigkeit von Virusnachweisen der Coxsackie-Echo-Gruppe im Liquor, auch bei leichtesten klinischen Störungen, läßt die positiven Vakzinevirusbefunde im Liquor, die bisher freilich nur bei ausgeprägten enzephalitischen Komplikationen erhoben wurden (25/52), in hellerem Lichte erscheinen.

Alter und Konstitution beeinflussen Impfung und Wiederimpfung. Je jünger ein Kind ist, um so besser wird die Impfung vertragen. Als *der günstigste Zeitpunkt* hat sich auch aus praktischen Gründen das 2. und 3. Lebenshalbjahr herausgestellt (Kleinschmidt 38).

Die Konstitution der Kinder soll einen Einfluß auf das mehr oder weniger starke Angehen der Erstimpfung ausüben. Jedenfalls soll die sogenannte kachektische Reaktion nach *Pirquet* (49) nur bei schwächlichen Kindern auftreten. Vollblütige Kinder dagegen durch kraftigen Ablauf aller Impferscheinungen vorbelastet sein (Kaiser 36).

Zusammenfassend läßt sich die ganz gewöhnliche (normale) Impfreaktion des Erstimpflings als Ausdruck einer *Allgemeinfektion mit Vakzinevirus* deuten (31).

Impfreaktion bei Wiederimpfung

Das Bild der Impfreaktion beim Wiederimpfling ist nur durch die von der ersten Impfung noch verbliebenen Abwehrkräfte beeinflusst. Das zeitliche Intervall zwischen den beiden Impfungen wie die individuell verschiedene Immunisierung bedingen ein völlig wechselndes Bild, doch schälen sich einige Hauptformen heraus, die bereits nach Stunden auftretende *Macula*, die nach Kaiser als eigentliche *Frühreaktion* bezeichnet werden sollte, weil sie nach 7 Tagen bei der Nachschau nicht mehr zu sehen ist. Sie ist Ausdruck der Allergie, soll nach neuen Untersuchungen aber auch mit abgetoteter Vakzine auslösbar sein. Wächst das Virus an, so entwickelt sich eine tastbare *Papel*, die völlig verschwinden kann oder zu einem *Knoten* anwächst, das von einem roten infiltrierten Hof umgeben sein kann. *Tritt noch eine Verflüssigung der Kuppe ein*, so haben wir die modifizierte Blaschenreaktion als Endstufe. Nach *Pirquet* (49) ist die erste Stufe die „*hyperergische Frühreaktion*“. Die weiteren Stufen bezeichnet er als „*beschleunigte Area-Reaktion*“.

Die Allgemeinreaktion des Wiederimpflings beschränkt sich fast ganz auf die Lymphknotenschwellung und das Jucken der Impfstelle. Fieber wird fast nicht gemerkt.

Arca bullosa nennt man eine blasenförmige Abhebung der obersten Hautschicht der Impfstelle. Diese Erscheinungsformen sind nur besondere Ausprägungen normaler Vorgänge, die völlig *gutartig* sind und spurlos überwunden werden. Streupuder ist geeignet, nicht nur die Austrocknung zu fördern, sondern auch den Prozeß vor den Augen ängstlicher Eltern zu verbergen. Das *Keloid* ist eine konstitutionell bedingte Hypertrophie der Impfnarbe, die kosmetisch stört. Vor einem chirurgischen Eingriff muß wegen der zu erwartenden Rezidive gewarnt werden. Hingegen wird die Anwendung von Hydrocortison-Infiltrationen des Narbengebietes in 8–10 Tagen Abstand je 10 bis 20 mg sehr gelobt (55).

Impf-Ery oder Exantheme können bereits sehr früh am zweiten Tag, aber auch erst in der zweiten Woche auftreten. Neben flüchtigen *Erythemen* kommen durch die Generalisation des Vakzinevirus veranlaßte urtikarielle morbilliforme, rubellöse und skarlatiniforme *Exantheme* vor. Diese Ausschläge bieten nur das Aussehen, aber nicht etwa die anderen Eigentümlichkeiten der namengebenden Krankheiten. Sehr selten tritt eine Purpura auf (Abb. 4).

Die generalisierte Vakzine ist bereits seit der Zeit der Variolation bekannt. Die Ursache ihres sehr seltenen Auftretens ist unbekannt. Sie kann Mitte der zweiten Woche nach der Impfung auftreten, nicht selten in Schüben, wobei die Effloreszenzen sich wie die bei der Revakzination verhalten: sich also überstürzt und meist ohne Hinterlassung von Narben entwickeln. Die *Vaccinia generalisata* ist eine hamatogene Aussaat der Impfpocken in die intakte Haut (oft auch Schleimhaut). Dabei variiert die Anzahl der Effloreszenzen sehr erheblich von einigen wenigen bis zu sehr zahlreichen. Der Verlauf ist meist günstig und ohne Narbenfolgen.

Reaktionen auf der pathologisch veränderten Haut. Die sekundären Vakzineeffloreszenzen sind künstliche Verschleppungen von infektiösem Bläscheninhalt durch Fingernagel, Wasche, Handtuch, Bader usw. auf die verletzte Haut des Impflings. Sie verhalten sich wie Pusteln bei Sukzessivimpfungen und sind um so geringfügiger entwickelt, je später die Aussaat erfolgt. Streng zu unterscheiden sind hiervon die mit *Vaccina inoculata* oder *translata* bezeichneten durch Übertragung von Pustelinhalt von einem Impfling auf eine ungeimpfte oder nicht mehr immun Person (Geschwister) entstandenen Impfpusteln.

Bevorzugter Sitz beider Formen sind Auge, Lippen, Nase, Ohr, Geschlechtssteile und Anus als Stellen, an denen häufiger Epitheldefekte bestehen.



Abb. 4 Lokale Normalreaktion mit Spät exanthem

Zum Schutze der Impfstelle genügt der Hinweis, daß die natürliche Abtrocknung und das Trockenhalten des Impffeldes den besten Verlauf versprechen. Ein reiner Leinwand- oder leichter Mullschutz des Armes sind genug. Bei nassender Impfreaktion kann ein trockener Verband mit Wundpuder empfehlenswert sein, keine feuchten Verbände!

Für das Nichtangehen von Erstimpfungen kann eine Reihe von Gründen angegeben werden, ohne daß dieses praktische Problem allgemein und im Einzelfall eine befriedigende Erklärung findet:

- a) *Impftechnik* ungenügend, wobei der Impfstoff entweder gar nicht eindringt oder abgewischt wird. Durch zu heftige Schnittführung kann der Impfstoff durch Blutung und Gewebslymphe ausgespült oder verdünnt und damit wirkungslos werden.
- b) Der *Impfstoff* ist virulent durch unzuverlässigen Transport zu langdauernder oder warmer Lagerung.
- c) Dem *Impfling* geht die Fähigkeit ab, Antikörper zu bilden, sei es aus Altersgründen, sei es als angeborener Mangel (vgl. die Personen, die in früheren Zeiten ohne ersichtlichen Grund pockenfest waren).

Daneben gibt es noch sehr selten ein mehr oder weniger stark verspätetes Angehen der Impfreaktion, die schlafenden Keime v. Pirquet (49). Das eingepflichte Virus verharrt wohl lokal bis ihm Gelegenheit zur Vermehrung und Ausbreitung gegeben wird. Das kann durch eine Nachimpfung mit Angehen auch der vorher gesetzten Impfen geschehen. Provokation durch Bad oder Hohenbesonnung ist beschrieben. Größere Kälte wie auch die Inkubation einer zweiten exanthematischen Krankheit vermögen ebenfalls den normalen Ablauf zu verzögern (Kaiser 36).

Hierher werden auch *Residua* der normalen erfolgreichen Impfpocken gerechnet, werden müssen, die noch nach Monaten auftreten können. Während das Auftreten von *Nebenpocken* noch zur normalen Impfreaktion zu rechnen ist und besonders nach der Verwendung kraftiger Lymphen beobachtet wird, Es kann sich um eine Eigentümlichkeit handeln, die weniger auf einen hohen Titer und mehr auf eine besondere Virulenz des Impfstoffs schließen läßt. Jedenfalls sehen diese Nebenpocken im Florstadium gefährlicher aus, als sie nachher als Narben werden. Es sind späte Aussaat des Erregers auf dem Lymphwege mit sehr oberflächlichem Sitz, die höchstens Pigmentierungen hinterlassen.

Impfkomplikationen

Besondere Reaktionen bei intakter Haut *Vaccina serpiginosa* eine Weiterentwicklung der Nebenpocken durch Zusammenfließen dieser und anderer auch noch in weiter Umgebung des Impffeldes auftretender akzessorischer Vakzineblaschen. Da diese stets oberflächlich bleiben, ist eine Narbenentstellung nicht zu befürchten, eine zweckmäßige, nämlich trockene Behandlung vorausgesetzt.

Sogenannte *Impfnekrosen* können bei einzelnen Impfstoffen auftreten. Im Tierversuch (s. dort) konnten Herberg und Herrlich zeigen, daß das Abfallen der Krusten bei Impfstoffen vorkommt, die auch auf dem Hühnerrei verstärkte Generalisierungstendenz zeigen. Als *Area migrans* (16) wird ein erysipelähnliches, aber schmerzloses und fieberfreies Weiterwandern der Area in zentrifugaler Richtung bezeichnet.

lig vermeidbar so ist das für die folgende schwerste Komplikation der Pockenschutzimpfung leider nicht uneingeschränkt zu behaupten

Impfenzephalitis

Die *Encephalomyelitis postvaccinalis* ist in ihrer Pathogenese auch heute noch unklar. In neuester Zeit neigt man wieder der Ansicht zu daß eine direkte Virus einwirkung des Pockenvirus statt hat. Hierfür sprechen die in solchen Fällen positiven Vakzine Virusnachweise aus Blut Gehirn und Liquor (25-52). Die zahlreichen negativen Untersuchungen müssen nicht unbedingt dagegen sprechen da der Nachweis größerer Virusmengen wohl leicht aber die Aufdeckung vorübergehender geringer Virusmengen die zudem unter Antikorpereinwirkung stehen schwer sein kann.

Hat es doch sehr lange gedauert ehe durch die Beobachtung der regelmäßigen lymphatischen Reaktion in Milz und Lymphknoten den Calmette-Guerinschen Versuch (21 Stunden nach intravenöser Infektion des Kaninchens treten Vakzine pusteln in verletzten Hautpartien auf) der indirekte Nachweis der Pockenvirämie gelang. Erst die Technik der Hodenpassagen am Kaninchen und die Impfung auf Hühnerembryonen brachte den direkten Nachweis. Die Tatsache der Virämie wird nicht von allen als eine Stütze der Pockenviruspathologie angesehen denn der Virusbefund im Hirn sei nur eine Teilerscheinung der normalen allgemeinen Virämie (Gins). Herzberg-Kremmer u. Herzberg (25) fanden aber bei Impfkomplikationen ein außergewöhnliches Persistieren des Pockenvirus in Blut und Liquor weit über die normale virämische Phase hinaus. Siegert (52) stellte fest daß der Befund von Virus im Gehirn als eine Abweichung von der Norm aufgefaßt werden muß solange entsprechende Befunde bei normalem Impfverlauf fehlen. Gins vertritt die Meinung daß ein latentes Virus durch die Pockenimpfung aktiviert werden kann. Das würde besser zu den durchaus unterschiedlichen Anhaufungen des Auftretens in Raum und Zeit passen. Einzelne Distrikte in Holland Österreich der Schweiz Schweden England Norwegen und Deutschland sind seit 1921 Hauptvorkommen dieser Komplikation. Andere Länder kennen sie dagegen überhaupt nicht.

Eine Abhängigkeit der Enzephalitis p. v. vom Impfstoff ist nie gefunden worden. Der bisher fehlende Nachweis des Zusammenhanges schließt jedoch eine Abhängigkeit noch nicht aus. Kaiser (31-35) Winkler u. Salchow (57) wiesen neuerdings nach daß die Enzephalitis auch in früheren Zeiten anscheinend wenn die Virulenz der Vakzine stärker wurde beobachtet worden ist. Vor allem sind aus der Zeit der Variolation entsprechende Berichte bekannt. Solange keine besonderen Qualitätsbeurteilungen der Impfstoffe möglich sind dürfte auch keine größere Klarheit bezüglich der Bedeutung des Impfstoffes gewonnen werden.

Eine Reihe von Forschern Glanmann van Bongaert Morro-Keller und Fanconi (31) sehen die Enzephalitis p. v. als Äußerung „parallergischer“ Pette (47-48) allergischer Reaktionsweise des ZNS an. Dadurch wird das Problem der Enzephalitis

Die häufigste und gefährlichste Hautkomplikation ist das *Eczema vaccinatum* die Vakzineinfektion vorhandener oder auch ruhender oder abgeheilter Ekzeme. Die Aussaat erfolgt hierbei hamatogen.



Abb 5 Sekundäre Vakzineeffloreszenzen. Nicht hamatogene Spataussaat ohne Narbenfolge

Erysipele sind nur noch selten und haben infolge der modernen Therapie ihren Schrecken verloren. Sie beginnen mit Schüttelfrost, schweren Allgemeinsymptomen und schmerzhafter Hautinfiltration, während die Area, von deren Aussehen ein Spät erysipel sich nicht unterscheiden muß, auf der Höhe ihrer Entwicklung kein Fieber mehr hat und auch auf Druck kaum schmerzhaft ist.

Die Vakzine kann mit anderen Krankheiten zusammentreffen wie Morbilli, Scharlatina, Varizellen und dgl., ohne daß beide Krankheiten sich wesentlich beeinflussen, es sei denn, daß die Vakzine — wie bereits erwähnt — vorübergehend in die Latenz gezwungen wird (36). Schwierigkeiten diagnostischer Art entstehen bei Varizellen, da sie als Generalisierung erscheinen können.

Oft löst erst die Epidemiologie der Umgebung das Problem. Sind die bisher abgehandelten Impfkomplikationen weitgehend, wenn auch nicht voll-

häufiger als beim Impfling selbst, entsteht dieses *Eczema vaccinatum* als *Ekzema translatum* durch Kontakt. Die ekzematöse Haut bietet dem Vakzinevirus ideale Vermehrungsmöglichkeiten. Entsprechend sind die Allgemeinreaktionen schwer und Aussaaten auf unversehrte Haut stellen häufig *Intra- oder subkutane Impfung schützen nicht vor einer Generalisierung*, weder beim Ekzemkranken noch überhaupt. Auch andere Hautveränderungen können zur Vakzineinsiedlung Anlaß bieten wie Verbrennungen, Impetigo, Psoriasis, Pemphigus, Prurigo, Trichophytien und dgl.

Erwähnt werden müssen schließlich noch die pyogenen Infektionen des Impffeldes mit Erysipel oder kraterförmigen Geschwüren. Diese können als primäre Infekte durch die Lymphe selbst, unsaubere Instrumente, unzuverlässige Manipulation an der Impfstelle (Abwischen oder Verbinden) oder als Sekundärinfektionen auftreten. Vor allem unzuverlässige Verbands- und eine Hauptursache. Die früher so gefürchteten



Abb 6 Vaccinia generalisata bei Ekzemkind

genden Zahlen reichen nicht aus sicher festzustellen daß über 18 Jahre alte Erstimpflinge wieder weniger gefährdet sind (Seelmann Tagung der Impfanstaltsvorsteher Wien 1957)

Es gibt sogar einzelne Beobachtungen von Enzephalitis p v bei Wiederimpfungen deren praktische Bedeutung aber wegen allzu großer Seltenheit nicht ins Gewicht fällt

Der klinische Verlauf der Enzephalitis p v ist so bunt wie bei allen Enzephalitisformen Die Krankheit setzt gewöhnlich aus vollem Wohlbefinden in der 2. Woche post vaccinationem ein Die normierte Inkubationszeit ist 10—12 Tage p vacc sie kann jedoch zwischen einigen Stunden und 35 Tagen schwanken (33)

Kopfschmerzen Fieber Unruhe Krämpfe Apathie Somnolenz Bewußtlosigkeit Berührungsempfindlichkeit zeitweilig grelles Aufschreien Erbrechen Nackensteifigkeit Spontanabgang von Stuhl und Urin u dgl sind erste Zeichen Die Dauer der Erkrankung beträgt 1—3 Wochen Der Tod kann nach 3—5 Tagen eintreten aber auch bereits am 1. Tag klinischer Symptome In so akut verlaufenden Fällen zeigen sich histologisch keine Veränderungen außer einem Ödem des Hirns Die Prognose der voll ausgebildeten Impfenzephalitis ist ungünstig und durch 30—50% Letalität belastet Beim Wiedergesunden soll nach einzelnen Autoren Spätschaden nicht eintreten Genauere Nachprüfungen über Jahre ergaben jedoch daß wie nach anderen post infektiösen Enzephalitiden Spätschaden zu erwarten sind Bis 70% bleibende Schäden sind beschrieben (22 50 33) Jeder Fall einer Enzephalitis p v gehört sofort in ein Krankenhaus! Spiess (pers. Mitteilung) hat in einigen Fällen einen günstigen Verlauf der Impfenzephalitis nach Prednisolongaben gesehen möchte jedoch mit einem Erfolgsurteil bis zur Bestätigung durch eine größere Anzahl zurückhaltend sein

Differentialdiagnostisch sind bei Fieberkrämpfen meistens keine Pyramidenbahnsymptome jedenfalls keine EEG Veränderungen zu finden (50) Immer sind mit Hilfe bakteriologischer und serologischer Untersuchungsverfahren andersartige Meningoenzephalitiden (Mumps Influenza usw.) auszuschließen Dasselbe gilt für die tuberkulöse Enzephalomyelitis (Tuberkulindiagnostik!)

Der Impfarzt hat jede Störung des Impfverlaufs sofort festzustellen und dem Gesundheitsamt anzuzeigen

Für virologische und serologische Untersuchungen sind 1 ccm Vollblut und 2 ccm Liquor zu entnehmen Bei Todesfällen ist eine Sektion und die histologische Aufarbeitung bei den von den Ländern bestimmten Neuropathologen zu veranlassen (s. Klein Schmidt Richtlinien an Ärzte für die Erkennung und Beurteilung der postvaxinalen Enzephalitis)

Indikation

Die Durchführung der Pockenschutzimpfung ist gesetzlich geregelt und zwar für die Erstimpfung innerhalb der ersten 2 Lebensjahre die Wiederimpfung im 12. Lebensjahr Außerdem haben zahlreiche Länder Einreisebestimmungen die den Besitz eines

mehr im Rahmen des größeren Problems der post- und parainfektiosen Enzephalitiden oder der Neuroallergie Pettes gesehen und kommt damit aus der spezifischen atiotropen mehr zu der pathophysiologischen Betrachtungsweise die häufig bei Infektionskrankheiten vernachlässigt wird. Schließlich ist das Problem bei Poliomyelitis ähnlich gelagert. Warum erkrankt von 1000 Infizierten bei denen die Polioinfekte mehr oder weniger stumm in Schleimhaut und im lymphatischen System des Magen-Darm-Kanals ablaufen nur ein einziger mit Beteiligung des ZNS? Die Häufung der Enzephalitis p.v. in einzelnen Landesteilen und dort wieder besonders in kleinen Gemeinden wie sie überall in der Welt (Österreich, Holland, England, Deutschland) beobachtet wird, muß nicht unbedingt hiergegen sprechen. Es steht zu hoffen, daß die vielfältigen Bemühungen um neue Erfahrungen aus Beobachtung und Forschung über die Viren der Polio-Coxsackie- und Echo-Gruppe die alle zu enzephalitischen Krankheitsbildern führen können, auch die Enzephalitis p.v. einer Klärung näherbringt.

Zur Neurodisposition liegen zahlreiche Einzelmitteilungen vor, die sie zu beweisen scheinen. In ausgedehnten neuen Familienerhebungen, die für das Bundesgesundheitsamt von Herrlich und Mitarbeitern (22) und von Müller (43) ausgeführt wurden, konnte ein allgemeiner Zusammenhang von Enzephalitis p.v. mit einer familiären Neurodisposition nicht festgestellt werden, obgleich sie im Einzelfalle von Bedeutung sein kann. Es wird aber der Hinweis *letztlich* auf die Bedeutung vorangegangener Krankheiten, insbesondere katarrhalischer Infekte und körperlicher Überlastungen, bestätigt.

Die Altersdisposition und Häufigkeit spielen sicherlich eine Rolle. Übereinstimmend wird von Fenner (Düsseldorf 1948), Herrlich (Bayern 1945–53), Müller (Basel 1944) (Holland 1930–43), Terbourgh (Holland 1934–35), Berger u. Puntigam (Österreich 1948–53) ein steiles Ansteigen der Enzephalitishäufigkeit bei Erstimpfungen jenseits des 3. und 4. Lebensjahres berichtet. Die Übereinstimmung der Unterschiede zwingt zu dem Schluß, daß Erstimpfungen jenseits des 3. Lebensjahres stärker enzephalitisch gefährdet sind als vorher (Hietz 19). Dabei steigt die Anfälligkeit bis zum 12. Lebensjahr immer weiter an. Allerdings sind die Beobachtungszahlen klein, da Erstimpfungen in diesen Jahren kaum anfallen. Herrlich, Fhrentz u. Weber (22) zählen in Bayern bei bis 4-jährigen 1 Enzephalitis p.v. auf 10000–8000 Impfungen, aber bei 11 bis 12-jährigen 1 Enzephalitis p.v. auf 336 Impfungen. Die österreichischen Zahlenunterschiede sind noch größer. Diese Zahlen dürfen nur die Tendenz aufzeigen, ohne im einzelnen für das jeweilige Alter volle Beweiskraft zu haben. Bei älteren Impfungen ist mit einer Enzephalitis p.v. bei mehr als 1 von 1000 zu rechnen. Hier wird also die Grenze der tragbaren ärztlichen Verantwortlichkeit überschritten.

Die vorgenannten Angaben beziehen sich nur auf Erstimpfungen. Da jenseits des 3. Lebensjahres mit einer erhöhten Zahl von Impfkomplicationen zu rechnen ist und auch bei anderen Schutzimpfungen und Krankheiten das Reifungsalter von 10–18 Jahren als relativ gefährdet gilt, sollte bei fehlender Erstimpfung zum Termin der Wiederimpfung die Erstimpfung keinesfalls nachgeholt werden. Sie kann auf einen späteren Zeitpunkt jenseits des 18. Lebensjahres verschoben werden, ohne daß damit aber eine Sicherung gegen das Auftreten von Enzephalitis p.v. erreicht wird. Die heute vorlie-

Eine Haufung auch nur des Vorkommen von übertragbaren Krankheiten wie Diphtherie Fleckfieber übertragbarer Gemütskurve Keuchhusten übertragbarer Kinderlähmung Masern Scharlach Mumps und Windpocken oder Maul und Klauenseuche läßt die vorübergehende Zurückstellung anempfehlen

Der Impfart ist verpflichtet sich über das Vorkommen von Krankheiten mit entzündlichen Erscheinungen des ZNS sowie überhaupt von übertragbaren Krankheiten in seinem Impfbezirk vor und während der Impfzeit fortlaufend zu unterrichten!

Der Impfart hat die Impfung erst nach Ausscheidung aller wesentlichen erfassbaren Gefährdungen vorzunehmen. Besonders sorgfältig ist die Impffähigkeit zu prüfen wenn die Eltern der Impfpflichtigen sich auf eine in der Familie bereits beobachtete Impfschädigung berufen

Einzelimpfungen

Können nach dem Impfgesetz durch die *Privatarzt* jederzeit vorgenommen werden. Sie haben nicht nur für die technische Vorbereitung einschließlich Beschaffung des Impfstoffs zu sorgen sie müssen die Impf- und Nachschauermine unter genauer Beachtung der amtlichen Richtlinien abhalten und Störungen des Impfverlaufs jede angebliche oder wirkliche Nachkrankheit und jede Erkrankung infolge Übertragung des Impfstoffs auf ungeimpfte Personen sofort nach Bekanntwerden genau feststellen und dem zuständigen Gesundheitsamt anzeigen

Wird vom Privatarzt eine mehr als einmalige oder im Einzelfalle eine mehr als 2jährige Zurückstellung von Impfpflichtigen beantragt so ist die Entscheidung des Amtsarztes einzuholen. Die Anordnung daß die letzte Wiederholung der Impfung durch den Impfart wahrzunehmen ist steht dem Gesundheitsamt zu

Die staatlichen Richtlinien regeln also auch die Beteiligung des Privatarztes an der gesetzlichen Pockenimpfung. Es empfiehlt sich hiernach zu verfahren nicht nur weil das Gesundheitsamt verpflichtet ist auf Abstellung von Verstößen gegen das Impfgesetz und von Mängeln in der Durchführung der Impfungen auch bei Privatarzten hinzuwirken insbesondere soweit sie sich aus den Jahresberichten über die Erst- und Wiederimpfungen ergeben sondern auch weil dadurch Impfwischenfälle tunlichst vermieden werden sollen

Außer dem Großteil der Encephalitis post vaccinationem sind die meisten Impfwischenfälle vermeidbar vor allem vom Hausarzt, der die Reaktionsart des Impflings und seiner Familie und die häuslichen Verhältnisse besser übersieht als das in Massenterminen der öffentlichen Impfung möglich ist. Darum wird immer mehr eine Auflockerung der Impftermine durch Verteilung der Impfungen auf Mutterberatungsstunden oder Dauerimpfstellen angestrebt (Kleinschmidt 38)

Durch die empfohlene frühzeitige Impfung ist es im übrigen auch nur möglich alle Schutzimpfungen rechtzeitig unterzubringen die einem Kinde das Durchkommen durch das Leben erleichtern sollen (Seite 314). Bei Bindung an einen einzigen öffentlichen Termin im Jahr verstreicht gerade bei vorübergehend Zurückgestellten das günstigste Impfalter des 2. und 3. Lebenshalbjahres

internationalen Impfpasses vorschreiben darin hat die Pockenschutzimpfung nur eine Gültigkeitsdauer von 3 Jahren. Sie muß also in dreijährigen Abständen erneuert werden. Diese Bestimmung sollte auf das Arzt- und Pflegepersonal von Pockenkranken ausgedehnt werden. Bei der letzten französischen Pockenepidemie erkrankten zahlreiche Krankenhausmitglieder von denen einige starben. Ihr Impfschutz reichte für frische massive Infekte nicht mehr aus (21). Eine Wiederimpfung mußte nach Pockeneinschleppung und -ausbreitung bei über 20jährigen Menschen wieder in Erwägung gezogen werden.

Gegenindikationen

Sie sind bereits im Impfgesetz vom Gesetzgeber bedacht worden indem eine eingehende Untersuchung der Impfpflichtigen gefordert wird. Außerdem sind in Richtlinien und Merkblättern die wichtigsten Gesichtspunkte vorgeschrieben. Sie entsprechen den vorstehenden Ausführungen zu Klinik und Pathologie der Impfung.

Wenn Leben oder Gesundheit des Impflings oder Wiederimpflings oder von Personen seiner Wohngemeinschaft durch die Impfung gefährdet erscheint darf die Impfung nicht vorgenommen werden das ist beispielsweise der Fall wenn die allgemeine Widerstandskraft des Impflings gering ist wie bei deutlich erkennbarer *Radix* exsudativer Diathese starker Entwicklungshemmung Ernährungsstörungen im ersten Vierteljahr nach überstandenen schweren Infektionskrankheiten wobei aber auch banale Infekte nicht völlig vernachlässigt werden sollten (17) und bei anderen krankhaften Zuständen oder wenn der Impfling durch infektiöse Kranke in seiner Umgebung gefährdet erscheint.

Ferner sind Kinder von der Impfung zurückstellen die an Ekzem, Milchschorf, Intertrigo, Wundrose, Mittelohreiterung, Augenlidentzündung oder Furunkulose leiden oder im letzten Jahr noch chronisch daran gelitten haben. Oder wenn in der Wohngemeinschaft sich Personen vor allem noch nicht geimpfte Kinder mit diesem Leiden befinden.

Die dritte Rückstellungsgruppe bilden Kinder die an Krankheiten des Zentralnervensystems leiden. Falls das Kind oder seine Geschwister an derartigen Krankheiten gelitten haben ist die Impffähigkeit besonders sorgfältig zu prüfen.

Die Dauer der Zurückstellungen soll dem vorliegenden Anlaß angepaßt sein so daß die Erstimpfungen tunlichst noch vor Vollendung des zweiten Lebensjahres im 2. oder 3. Lebenshalbjahr erfolgen können.

Hat ein Erstimpfling das dritte Lebensjahr überschritten so sollte er dauernd zurückgestellt werden¹. Im Alter gegen 20 hegen anscheinend wieder günstigere Impfbedingungen vor wie zahlreiche Militär- und Auswandererimpfungen und auch Kordanimpfungen im Ausland lehren (s. S. 193, 193).

Zur Beurteilung der Impffähigkeit muß sich der Impfarzt durch geeignete Ermittlungsmaßnahmen (Befragung) orientieren ob in der Wohngemeinschaft des Impflings befindliche Personen an fieberhaften Krankheiten leiden ob der Impfling oder andere Personen seiner Wohngemeinschaft insbesondere ungeimpfte Kinder an den oben angeführten Krankheiten, vor allem Hautausschlägen aller Art, leiden und ob Krämpfe in der Familie vorkamen.

Eine wichtige Gegenindikation gegen die Vornahme von Impfungen kann auch die allgemeine Seuchelage am Ort des Impfungs bilden.

¹ Siehe hierzu „Staat und Impfung“ S. 326.

erste Impfgesetz eines größeren Landes in der Welt, das den geglückten Versuch macht durch die allgemeine Impfung und die allgemeine Wiederimpfung die Revakzination ein ganzes Volk gegen Pocken völlig unempfindlich zu machen. Es ist zu gleich das erste deutsche Seuchengesetz überhaupt, nachdem einzelne Länder — auf dem Impfgebiet z. B. Bayern — mit Teillösungen vorangegangen waren. Dieses Reichsimpfgesetz hat seinen Zweck die Pocken als Seuche für das deutsche Reichsgebiet zu erledigen voll erreicht. Es ist darüber hinaus so vorzüglich gemacht, daß es heute noch volle Gültigkeit hat und seitdem nur in seinen Durchführungsvorschriften neuen Erkenntnissen hat angepaßt werden müssen.

Die Wirksamkeit der Schutzimpfung hängt im wesentlichen von ihrer lückenlosen Durchführung ab, die in einigen Ländern des Westens nicht mehr im alten Ausmaß gegeben ist, seitdem die Einführung der *Getrissensklausel* zahlreiche Impfverweigerer gebracht hat. Die Folge ist, daß Pockengefahren für Deutschland nur von den westlichen Grenzen her drohen und vom Luftverkehr. Die östlichen Staaten führen die Schutzimpfungen lückenlos und mit mehr als einer Wiederholungsimpfung durch und sind deshalb pockenfrei geworden (Abb. 7 und 8).

Typisch war die letzte Epidemie in Vannes Dep. Morbihan in Frankreich über die Herrlich (1956) berichtete. Eingeschleppt auf dem Flugweg durch einen gesunden hochimmunisierten Soldaten erkrankte zunächst sein Sohn an generalisierten pemphigoiden Eruptionen. Von diesem ging dann eine „Varizellenepidemie“ im Krankenhaus aus. Als die Pockendiagnose endlich gestellt wurde, waren bereits 67 Personen erkrankt, von denen 14 starben.

Vier allgemeine Lehren ergeben sich für die gegenwärtige Lage in unseren pockenfreien Gebieten:

- 1 Die Hauptbedrohung kommt auf dem Luftwege zu uns, da die Reisezeiten wesentlich kürzer als die Pockeninkubationszeiten sind. Die Gefahrenggebiete der Welt sind aus der Abb. 1 zu ersehen. Deshalb internationale Überwachung des Luftverkehrs mit strengen Impfvorschriften!
- 2 Das Bild der Pockenkrankheit muß dem Arzt bekannt sein, sonst verzögert sich die Diagnose.
- 3 Der Impfschutz ist bei freiwilliger Impfung nicht ausreichend, wie die Ereignisse in England, Holland und Frankreich lehren.
- 4 Bei besonderer Exposition sind häufigere Auffrischungsimpfungen erforderlich (3 jährige Gültigkeit der internationalen Impfbescheinigung).

Seit 1950 sind in Deutschland mit einer Ausnahme im Jahre 1957 keine Pockenkrankungen mehr gemeldet worden. Selbst in den vorübergehenden 5 Jahren handelte es sich bei 31 Meldungen um Einzelfälle der Nachkriegszeit. Der Schutz der Bevölkerung Deutschlands ist offenbar unter den gegenwärtigen Infektionsbedingungen noch ausreichend, im Gegensatz zu unseren westlichen Nachbarländern (Holland, England, Frankreich), die immer wieder von kleinen Ausbrüchen von *Variola vera* bedroht sind und dann ausgedehnte Schutzmaßnahmen, vor allem Massensimpfungen, durchführen müssen. Damit gelingt es zwar, die Epidemie auf meist zweistellige Erkrankungszahlen zu begrenzen, aber sie zeigen, daß die *obligatorische Pockenschutzimpfung*

Vakzination und andere Impfungen

Nach der Pockenschutzimpfung sollten 3 Monate vergehen ehe andere Impfungen erfolgen. Vor der Pockenschutzimpfung sollten folgende Abstände zu anderen Impfungen eingehalten werden: BCG 3 Monate, Gelbfieber 4 Wochen, Diphtherie, Keuchhusten, Scharlach und Tetanus 6 Wochen nach der letzten Injektion. Die gleichzeitige Ausführung der Pockenschutzimpfung und anderer Impfungen ist nicht zu empfehlen.

Bei Impfung vor Auslandsreisen und Auswanderungen lassen sich diese Regeln nicht einhalten. Kürzere Impfpausen können unbedenklich bei Wiederimpfungen gewählt werden. Über 50-jährige haben, wenn sie nicht in den letzten Jahren geimpft waren, bei der Pockenimpfung wieder als Erstimpfungen zu gelten, da dann die Möglichkeit der Erstimpfungsreaktion zu groß ist. Übrigens muß der Erstimpfung mindestens 11 Tage vor Ankunft im Ausland geimpft sein. Bei Wiederimpfungen gilt als letztmöglicher Impftermin der Tag vor der Ankunft. Die Gültigkeitsdauer der Pockenimpfung beträgt nach internationalem Impfpasß 3 Jahre.

Ergebnisse

Bei der Auffassung, daß eine einmalige Vakzination vor der Pockenkrankheit ein Leben lang schützt und bei der Sorglosigkeit der dauernden Überimpfung von Mensch zu Mensch ohne Kenntnis der biologischen Eigenarten und des weiteren bei der zwar freiwilligen und deshalb doch nicht ganz lückenlosen Durchimpfung der Bevölkerung war es kein Wunder, daß in den Zwanziger und Dreißigerjahren des vorigen Jahrhunderts bereits wieder Pockenepidemien auftraten. Bayern, das in Deutschland den ersten gesetzlichen Impfschutz besaß, hatte auf 100 000 Einwohner zwischen 16 und 12 Pockentote, während Preußen ohne Gesetz bis zu 62 Pockentote aufwies. Belgien gar 116. Mit der Zunahme der Pockenerkrankungen war gegen früher aber eine bemerkenswerte Verschiebung in den Altersklassen erfolgt. Waren früher die Pocken eine Kinderkrankheit gewesen, so waren bei den schweren Epidemien von 1870/71 die meisten Betroffenen Erwachsene und ältere Menschen. Berlin hatte beispielsweise 1871 auf 100 000 Einwohner 623 erwachsene Pockentote, München nur 89. Das geimpfte deutsche Heer hatte 1870/71 nur 300 Todesfälle an Pocken, während die französische Armee einige Tausend Todesfälle hatte. Die Beispiele Bayern—Preußen, Deutsche Armee—Französische Armee haben gezeigt, wie wichtig für die Durchführung der Vakzination eine gesetzliche Regelung und die Erhaltung dieses Impfschutzes durch eine Zweitvakzination ist.

Die große Epidemiewelle der Jahre 1870—72 in Europa hat das Deutsche Reich zum Erlass des Reichsimpfgesetzes im Jahre 1874 (s. Anhang) veranlaßt. Es ist das

noch erforderlich ist. Man bedenke bei ihrer Beurteilung, daß aus allen Ländern der Welt jährlich etwa 175 000 Pockenerkrankungen gemeldet werden und daß eine Infektionsgefahr durch Einreisende und für Auslandsreisende ständig besteht.

Impfwille und Impfschutz der Bevölkerung

Wie stark ist heutzutage der Impfschutz, das heißt wieviel Prozent der Bevölkerung und hierzulande geimpft? Von 1296215 der pflichtgemäß zu impfenden Kindern im Jahre 1932 wurden 330345 (25,4%) aus irgendwelchen Gründen (210054 = 16,2% ärztlich) zurückgestellt; 65835 = 6,82% sind ohne Erfolg geimpft worden, so daß insgesamt 30,57% (= 396190 Personen) der Impfpflichtigen ohne Impfschutz blieben. Von den Wiederimpfungen wurden 78,6% geschützt. In Nordrhein-Westfalen sind 1954 51,32% und 1955 nur 49,31% Erstimpfungen pflichtgemäß geimpft worden und von den Wiederimpfungen 1954 63,12% und 1955 61,69%. Durchschnittlich konnten also in beiden Jahren 55,68% der Erst- und Wiederimpfungen erfolgreich geimpft werden. Es ergibt sich somit eine zunehmende Verschlechterung der Durchimpfung der Bevölkerung seit 20 Jahren. Das liegt vor allem am Ansteigen der Zahl der Impfverweigerer (für die Erstimpfung 70% und für die Wiederimpfung 87% in den kreisfreien Städten des Regierungsbezirks Köln! (nach Trüb und Sauer).

Aus diesen Zahlen läßt sich ablesen, daß der allgemeine Impfschutz nicht mehr so dicht sein kann, daß eine Pockeneinschleppung aus Mangel an Empfänglichen von selbst erloschen würde. Zu dieser Lücke im Pockenschutz der Bevölkerung auf Grund unzureichender Erfüllung der Impfpflicht treten noch die Ausfälle durch Abnahme der Pockenimmunität der alten Menschen. Da der Prozentsatz älterer Menschen zunimmt, stellt sich auch von dieser Seite eine Verschlechterung der epidemiologischen Situation heraus.

Die Messung der Immunität erfolgt am besten durch die Wiederimpfung. Hierbei konnte Gins (12) zeigen, daß Wiederimpfungen zwischen 30 und 35 Lebensjahr in 30% Pustelreaktionen hatten, daß aber in späterem Alter die Pustelreaktionen auf 60—65% der Wiederimpfungen anstiegen. Dementsprechend waren bei den schweren Erkrankungen und Todesfällen der Pockenausbrüche von 1917 in Deutschland noch nicht 10% unter 40, aber 90% über 40 Jahre alt.

Die Pockenimmunität in Deutschland ist also durchaus nicht vollkommen, und es bleibt abzuwarten, daß mit der seit Jahren immer stärkeren Einbeziehung in den Weltverkehr der erste Pockenausbruch erfolgt und vielleicht die Impffreudigkeit wie der hebt. Von 3 Personen in der Umgebung eines Pockenkranken dürfte jedenfalls heute mindestens eine ohne Schutz gegen Pocken sein!

Durch Aufhebung der Impfpflicht wurden sich die Immunitätsverhältnisse weiter

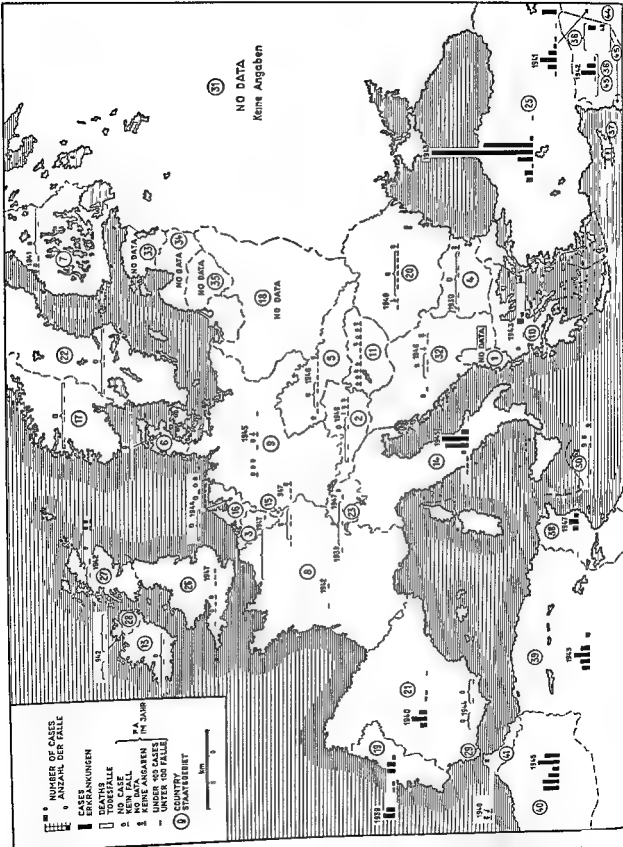
1 9 NUMBER OF CASES
 500 ANZAHL DER FÄLLE
 1000
 2000
 3000
 4000
 5000
 6000
 7000
 8000
 9000
 10000
 11000
 12000
 13000
 14000
 15000
 16000
 17000
 18000
 19000
 20000
 21000
 22000
 23000
 24000
 25000
 26000
 27000
 28000
 29000
 30000
 31000
 32000
 33000
 34000
 35000
 36000
 37000
 38000
 39000
 40000
 41000
 42000
 43000
 44000
 45000
 46000
 47000
 48000
 49000
 50000
 51000
 52000
 53000
 54000
 55000
 56000
 57000
 58000
 59000
 60000
 61000
 62000
 63000
 64000
 65000
 66000
 67000
 68000
 69000
 70000
 71000
 72000
 73000
 74000
 75000
 76000
 77000
 78000
 79000
 80000
 81000
 82000
 83000
 84000
 85000
 86000
 87000
 88000
 89000
 90000
 91000
 92000
 93000
 94000
 95000
 96000
 97000
 98000
 99000
 100000
 101000
 102000
 103000
 104000
 105000
 106000
 107000
 108000
 109000
 110000
 111000
 112000
 113000
 114000
 115000
 116000
 117000
 118000
 119000
 120000
 121000
 122000
 123000
 124000
 125000
 126000
 127000
 128000
 129000
 130000
 131000
 132000
 133000
 134000
 135000
 136000
 137000
 138000
 139000
 140000
 141000
 142000
 143000
 144000
 145000
 146000
 147000
 148000
 149000
 150000
 151000
 152000
 153000
 154000
 155000
 156000
 157000
 158000
 159000
 160000
 161000
 162000
 163000
 164000
 165000
 166000
 167000
 168000
 169000
 170000
 171000
 172000
 173000
 174000
 175000
 176000
 177000
 178000
 179000
 180000
 181000
 182000
 183000
 184000
 185000
 186000
 187000
 188000
 189000
 190000
 191000
 192000
 193000
 194000
 195000
 196000
 197000
 198000
 199000
 200000
 201000
 202000
 203000
 204000
 205000
 206000
 207000
 208000
 209000
 210000
 211000
 212000
 213000
 214000
 215000
 216000
 217000
 218000
 219000
 220000
 221000
 222000
 223000
 224000
 225000
 226000
 227000
 228000
 229000
 230000
 231000
 232000
 233000
 234000
 235000
 236000
 237000
 238000
 239000
 240000
 241000
 242000
 243000
 244000
 245000
 246000
 247000
 248000
 249000
 250000
 251000
 252000
 253000
 254000
 255000
 256000
 257000
 258000
 259000
 260000
 261000
 262000
 263000
 264000
 265000
 266000
 267000
 268000
 269000
 270000
 271000
 272000
 273000
 274000
 275000
 276000
 277000
 278000
 279000
 280000
 281000
 282000
 283000
 284000
 285000
 286000
 287000
 288000
 289000
 290000
 291000
 292000
 293000
 294000
 295000
 296000
 297000
 298000
 299000
 300000
 301000
 302000
 303000
 304000
 305000
 306000
 307000
 308000
 309000
 310000
 311000
 312000
 313000
 314000
 315000
 316000
 317000
 318000
 319000
 320000
 321000
 322000
 323000
 324000
 325000
 326000
 327000
 328000
 329000
 330000
 331000
 332000
 333000
 334000
 335000
 336000
 337000
 338000
 339000
 340000
 341000
 342000
 343000
 344000
 345000
 346000
 347000
 348000
 349000
 350000
 351000
 352000
 353000
 354000
 355000
 356000
 357000
 358000
 359000
 360000
 361000
 362000
 363000
 364000
 365000
 366000
 367000
 368000
 369000
 370000
 371000
 372000
 373000
 374000
 375000
 376000
 377000
 378000
 379000
 380000
 381000
 382000
 383000
 384000
 385000
 386000
 387000
 388000
 389000
 390000
 391000
 392000
 393000
 394000
 395000
 396000
 397000
 398000
 399000
 400000
 401000
 402000
 403000
 404000
 405000
 406000
 407000
 408000
 409000
 410000
 411000
 412000
 413000
 414000
 415000
 416000
 417000
 418000
 419000
 420000
 421000
 422000
 423000
 424000
 425000
 426000
 427000
 428000
 429000
 430000
 431000
 432000
 433000
 434000
 435000
 436000
 437000
 438000
 439000
 440000
 441000
 442000
 443000
 444000
 445000
 446000
 447000
 448000
 449000
 450000
 451000
 452000
 453000
 454000
 455000
 456000
 457000
 458000
 459000
 460000
 461000
 462000
 463000
 464000
 465000
 466000
 467000
 468000
 469000
 470000
 471000
 472000
 473000
 474000
 475000
 476000
 477000
 478000
 479000
 480000
 481000
 482000
 483000
 484000
 485000
 486000
 487000
 488000
 489000
 490000
 491000
 492000
 493000
 494000
 495000
 496000
 497000
 498000
 499000
 500000
 501000
 502000
 503000
 504000
 505000
 506000
 507000
 508000
 509000
 510000
 511000
 512000
 513000
 514000
 515000
 516000
 517000
 518000
 519000
 520000
 521000
 522000
 523000
 524000
 525000
 526000
 527000
 528000
 529000
 530000
 531000
 532000
 533000
 534000
 535000
 536000
 537000
 538000
 539000
 540000
 541000
 542000
 543000
 544000
 545000
 546000
 547000
 548000
 549000
 550000
 551000
 552000
 553000
 554000
 555000
 556000
 557000
 558000
 559000
 560000
 561000
 562000
 563000
 564000
 565000
 566000
 567000
 568000
 569000
 570000
 571000
 572000
 573000
 574000
 575000
 576000
 577000
 578000
 579000
 580000
 581000
 582000
 583000
 584000
 585000
 586000
 587000
 588000
 589000
 590000
 591000
 592000
 593000
 594000
 595000
 596000
 597000
 598000
 599000
 600000
 601000
 602000
 603000
 604000
 605000
 606000
 607000
 608000
 609000
 610000
 611000
 612000
 613000
 614000
 615000
 616000
 617000
 618000
 619000
 620000
 621000
 622000
 623000
 624000
 625000
 626000
 627000
 628000
 629000
 630000
 631000
 632000
 633000
 634000
 635000
 636000
 637000
 638000
 639000
 640000
 641000
 642000
 643000
 644000
 645000
 646000
 647000
 648000
 649000
 650000
 651000
 652000
 653000
 654000
 655000
 656000
 657000
 658000
 659000
 660000
 661000
 662000
 663000
 664000
 665000
 666000
 667000
 668000
 669000
 670000
 671000
 672000
 673000
 674000
 675000
 676000
 677000
 678000
 679000
 680000
 681000
 682000
 683000
 684000
 685000
 686000
 687000
 688000
 689000
 690000
 691000
 692000
 693000
 694000
 695000
 696000
 697000
 698000
 699000
 700000
 701000
 702000
 703000
 704000
 705000
 706000
 707000
 708000
 709000
 710000
 711000
 712000
 713000
 714000
 715000
 716000
 717000
 718000
 719000
 720000
 721000
 722000
 723000
 724000
 725000
 726000
 727000
 728000
 729000
 730000
 731000
 732000
 733000
 734000
 735000
 736000
 737000
 738000
 739000
 740000
 741000
 742000
 743000
 744000
 745000
 746000
 747000
 748000
 749000
 750000
 751000
 752000
 753000
 754000
 755000
 756000
 757000
 758000
 759000
 760000
 761000
 762000
 763000
 764000
 765000
 766000
 767000
 768000
 769000
 770000
 771000
 772000
 773000
 774000
 775000
 776000
 777000
 778000
 779000
 780000
 781000
 782000
 783000
 784000
 785000
 786000
 787000
 788000
 789000
 790000
 791000
 792000
 793000
 794000
 795000
 796000
 797000
 798000
 799000
 800000
 801000
 802000
 803000
 804000
 805000
 806000
 807000
 808000
 809000
 810000
 811000
 812000
 813000
 814000
 815000
 816000
 817000
 818000
 819000
 820000
 821000
 822000
 823000
 824000
 825000
 826000
 827000
 828000
 829000
 830000
 831000
 832000
 833000
 834000
 835000
 836000
 837000
 838000
 839000
 840000
 841000
 842000
 843000
 844000
 845000
 846000
 847000
 848000
 849000
 850000
 851000
 852000
 853000
 854000
 855000
 856000
 857000
 858000
 859000
 860000
 861000
 862000
 863000
 864000
 865000
 866000
 867000
 868000
 869000
 870000
 871000
 872000
 873000
 874000
 875000
 876000
 877000
 878000
 879000
 880000
 881000
 882000
 883000
 884000
 885000
 886000
 887000
 888000
 889000
 890000
 891000
 892000
 893000
 894000
 895000
 896000
 897000
 898000
 899000
 900000
 901000
 902000
 903000
 904000
 905000
 906000
 907000
 908000
 909000
 910000
 911000
 912000
 913000
 914000
 915000
 916000
 917000
 918000
 919000
 920000
 921000
 922000
 923000
 924000
 925000
 926000
 927000
 928000
 929000
 930000
 931000
 932000
 933000
 934000
 935000
 936000
 937000
 938000
 939000
 940000
 941000
 942000
 943000
 944000
 945000
 946000
 947000
 948000
 949000
 950000
 951000
 952000
 953000
 954000
 955000
 956000
 957000
 958000
 959000
 960000
 961000
 962000
 963000
 964000
 965000
 966000
 967000
 968000
 969000
 970000
 971000
 972000
 973000
 974000
 975000
 976000
 977000
 978000
 979000
 980000
 981000
 982000
 983000
 984000
 985000
 986000
 987000
 988000
 989000
 990000
 991000
 992000
 993000
 994000
 995000
 996000
 997000
 998000
 999000
 1000000
 1001000
 1002000
 1003000
 1004000
 1005000
 1006000
 1007000
 1008000
 1009000
 1010000
 1011000
 1012000
 1013000
 1014000
 1015000
 1016000
 1017000
 1018000
 1019000
 1020000
 1021000
 1022000
 1023000
 1024000
 1025000
 1026000
 1027000
 1028000
 1029000
 1030000
 1031000
 1032000
 1033000
 1034000
 1035000
 1036000
 1037000
 1038000
 1039000
 1040000
 1041000
 1042000
 1043000
 1044000
 1045000
 1046000
 1047000
 1048000
 1049000
 1050000
 1051000
 1052000
 1053000
 1054000
 1055000
 1056000
 1057000
 1058000
 1059000
 1060000
 1061000
 1062000
 1063000
 1064000
 1065000
 1066000
 1067000
 1068000
 1069000
 1070000
 1071000
 1072000
 1073000
 1074000
 1075000
 1076000
 1077000
 1078000
 1079000
 1080000
 1081000
 1082000
 1083000
 1084000
 1085000
 1086000
 1087000
 1088000
 1089000
 1090000
 1091000
 1092000
 1093000
 1094000
 1095000
 1096000
 1097000
 1098000
 1099000
 1100000
 1101000
 1102000
 1103000
 1104000
 1105000
 1106000
 1107000
 1108000
 1109000
 1110000
 1111000
 1112000
 1113000
 1114000
 1115000
 1116000
 1117000
 1118000
 1119000
 1120

verschlechtern. Noch leben wir aber in einer Zeit ständiger Pockenbedrohung. So muß man heute den Impfschutz unbedingt erhalten und dafür sorgen, daß er in Überseeländern verstärkt wird, um die Pockenherde zu bekämpfen. Die gesetzliche Impfpflicht ist so lückenlos wie möglich durchzuführen und der zunehmenden Impfverweigerung durch Aufklärung zu begegnen. Damit hat der Impfarzt um so freiere Hand, von Rückstellungen großzügig Gebrauch zu machen, um Impfschwierigkeiten vorzubeugen.

Die Impfmüdigkeit ist nicht nur unter der Laienbevölkerung verbreitet. Auch die Ärzteschaft selbst ist impfmüde, zum Teil auch deshalb, weil über die Immunitätsvorgänge, die Notwendigkeiten und schließlich auch über die Gefahren der Schutzimpfung nur unvollständige Vorstellungen bestehen. Nicht zuletzt auch, weil das Impfgeschäft als Teil der Gesundheitsvorsorge völlig den Ärzten des öffentlichen Gesundheitsdienstes überlassen worden ist. Aus dem Grunde ist es notwendig, das ärztliche Interesse an der Schutzimpfung zu wecken, damit der praktische Arzt — hofentlich auch durch Unterstützung der öffentlichen Kostenträger — wieder mehr privater Impfarzt wird.

Zusammenfassung

Die Pocken des Menschen sind eine verheerende Seuche mit hoher Kontagiosität, die sich durch Tropfen- und Staubinhalation verbreiten. Ihre Letalität kann bis über 80% betragen, aber auch sehr viel geringer sein. Die Erreger gehören zu den großen Virusarten in eine Gruppe mit zahlreichen verwandten Formen bei Großsaugern. Eine starke Immunität verhindert eine zweite Erkrankung. Schutz vor schwerer Erkrankung bietet auch ein leichter Pockeninfekt. So entwickelte sich in 1000-jähriger Geschichte die Inokulationsimpfung mit Pockenvirus. Jenner entdeckte die Schutzkraft der Kuhpockenform gegen die Menschenform der Krankheit und entwickelte so mit die erste Schutzimpfung, die Vakzination. Die Vakzine ist ein verändertes Pockenvirus, das die Fähigkeit verloren hat, nach einer lokalen Impfung Generalisierungen in der menschlichen Haut zu erzeugen. Es erzeugt aber noch eine Allgemeininfektion des Organismus mit erheblicher Belastung desselben, in deren Verlauf sich die Immunität als aktive Leistung des Geimpften, der dazu fähig sein muß, entwickelt. Die Immunität ist der Geringfügigkeit des künstlichen Infektes entsprechend von begrenzter Dauer. Nach 10 Jahren ist eine Wiederimpfung notwendig, die gewöhnlich als Immunitätsreaktion leichter und gefahrloser abläuft als die Erstimpfung. Ihr Schutz hält als Individualschutz auch nur begrenzt und kann durch heftige Pockeninfektion nach 3 bis 10 Jahren wieder durchbrochen werden. Deshalb muß bei Gefährdeten nach 3 Jahren der Schutz erneuert werden (internat. Impfpass). Als allgemeine Schutzleistung einer 2mal bis 70% durchgeimpften Bevölkerung ist die Vakzination aber in der Lage, ein Land oder einen Erdteil pockenfrei zu halten.



Schrifttum

- 1 Berger K & F Puntigam Wien med Wschr 487 (1944)
- 2 Berger K & F Puntigam Wien med Wschr 405 (1945)
- 3 Carrel A & T M Rivers Compt rend Soc biol Paris 96 (1947)
- 4 Cockburn With R M Cro s A W Downie K R Dumbell C Kaplan, D McClean & A M M Payne Bull World Health Organizat 10 63 (1947)
- 5 Doerr R Die Immunitätsforsch III Die Antigene Wien 1948
- 6 Doerr R & C. Hallauer Handbuch der Virusforschung I—IV Wien 1938/1939 1944/1940
- 7 Einsiedel in Lentz u Gins Handbuch d Pockenbekämpfung Schoetz Berlin 1947
- 8 Fust, H Die unspez Provokation manifester Virusinf in Doerr Hallauer Handbuch der Virusforschung I Erg Bd Springer Wien 1944
- 9 Goldmeister E in Lentz & Gins Hdbch d Pockenbekämpfung Berlin 1927 (18)
- 10 Gins H A Dtsch med Wschr 1916
- 11 Gins H A s Lentz & Gins 1947
- 12 Gins H A in Kolle Krauss Uhlenhuth Hdbch path Mikroorg VIII/2 Jena 1930
- 13 Gins H A Veroff Volk gesdh dienst Berlin 50 1—135 Lehrgang f Impfarzte 1938
- 14 Gins H A H Hackenthal & V Kamentzowa Zbl Bakt Ori 1 110 (1949)
- 15 Goodpasture E W A W Woodruff & C J Buddingh Science 74 (1931)
- 16 Groth A Ergeb inn Med 49 550 (1930)
- 17 Hansen F & W Müller Rentsch Zschr Kinderh 80 190 (1947)
- 18 Hempel H C Dtsch Gesd wes 1 263 (1947)
- 19 Heute personl Mitteilg
- 20 Herrlich A Munch med Wschr 96 549 (1944)
- 21 Herrlich A Munch med Wschr 1947
- 22 Herrlich A W Ehrengut & J Weber Munch med Wschr 99 156 (1946)
- 23 Herrlich A & A Mayr Arch Hyg 139 479 (1944)
- 24 Herrlich A & A Mayr Arch Virusforsch 7 (1947)
- 25 Herzberg Kremmer H & K Herzberg Zbl Bakt Orig 1 119 175 (1930)
- 26 Herzberg K Zbl Bakt Orig 1 104 57 1928 Jb Kinderheilk 136 360 (1931)
- 27 Herzberg K Ali Wschr 11 464 1931 Zschr Immunforsch 86 417 (1930)
- 28 Herzberg K Zbl Bakt Orig 1 104 7 (1949)
- 29 Herzberg K Zbl Bakt Orig 160 431 (1943 44)
- 30 Herzberg K Zbl Bakt Orig 1 162 (1944)
- 31 Horing F O in Hdbch d inn Med 4 Aufl Infektionskrankheiten. Berlin 1952
- 32 Hollander E in Lenz & Gins Hdbch d Pockenbekämpfung Berlin 1947
- 33 Jacob H Fortschr Neurol u Psychiatr 21 641 (1946)
- 34 Kaiser M Wien med Wschr 1930
- 35 Kaiser M Arch Kinderh 93 (1931)
- 36 Kaiser M Pocken u Pockenschutzimpfung Springer W en 1949
- 37 Kato K Amer J Dis Child 28 711 (1944)
- 38 Kleinschmidt H Regensb Jb arztl Fortb V 1946
- 39 Lehmann W Die Pocken des Menschen n Handbuch der Viruskriten. Jena 1939
- 40 Lenz O & H A Gm. Handbuch der Pockenbekämpfung Schoetz Berlin 1927
- 41 Maitland H M & M C Maitland Lancet 2 596 (1923)
- 42 Müller E Be l ner klin Wschr 5 130 (1866)
- 43 Müller H im Manuskript 1946
- 44 Paschen E in Kolle Krauss Uhlenhuth Hdbch path Mikroorg VIII/2 Jena 1930
- 45 Paul G Berliner klin Wschr 1916
- 46 Pfeiffer L Hdbch k n derkrankh 1 307 (1892)
- 47 Pette H & H Kalm in Hdbch d inn Med (Mohr Staehelm) III Berlin 1953
- 48 Pette H Verh Dtsch Ges inn Med 61 1940
- 49 Pirquet, A J in Pfaffmüller Schlos manns Hdbch d Kinderheilk III Aufl 247 (1910)
- 50 Radle H im Manuskript
- 51 Schatzmann M Zschr klin Med 80 333 (1914)

Die *gesetzliche Impfung* wird mit 2 Hautschnitten durchgeführt, einer muß bei der Nachschau am 6—8 Tag post vaccinationem eine typische Impfreaktion zeigen. Die *lokale Impfreaktion* beim Erstimpfenden entwickelt sich über die *Makula* am 3. Tag, *Vesikula* am 4. Tag und *Area* nach dem 8. Tag in typischer Weise. Die *Hauptreaktion* meist mit Zeichen der Allgemeinreaktion verbunden (Fieber und Krankheitsgefühl) liegt zwischen dem 10. und 13. Tag post vaccinationem.

Die Impfung ist nicht ohne Gefahr. Abgesehen von einer starken allgemeinen Belastung, von der sich der Körper des Impflings je nach eigener Kraft mehr oder weniger schnell erholt, sind *Komplikationen* gefürchtet, die sich aber zum größten Teil vermeiden lassen.

Abgesehen von Schmierinfekten bringen Hautkrankheiten voran das Ekzem unerwünschte und gefährliche Generalisierungen der Vakzine (Ekzema vaccinatum). Schwere Infekte und Mangelkrankheiten lassen die Vakzination zu einer schweren Belastung werden. Diesen vermeidbaren Komplikationen steht in der *Encephalitis post vaccinalis* eine zwar seltene, aber sehr folgenreiche Mitbeteiligung des ZNS an der Vakzinengeneralisierung gegenüber, über deren Ursache noch keine Klarheit herrscht. Es gibt eine Altersdisposition, da über 3 bis 4-jährige Erstimpfungen häufiger dazu neigen als jüngere. Das *gunstigste Impfalter* ist das 2. oder 3. Lebenshalbjahr.

Zur Pockenimpfung wird durch das *Impfgesetz* von 1874 in Deutschland jeder bis 2-jährige und zur Wiederimpfung der 11-jährige verpflichtet. Genaue Ausführungsbestimmungen regeln Impfstoffherstellung (Rinderimpfstoff mindestens zweiter Generation) in staatlichen Impfanstalten, Einrichtung der öffentlichen Impftermine, Durchführung der Impfung als Skarifkationsmethode, Auswahl der Impflinge mit genauen Rückstellungsgründen wie schwachenden Allgemeininfekten, Hautkrankheiten, neuer Belastung des Impflings, der Familie oder in der Wohngemeinschaft. Wenn Leben oder Gesundheit des Impflings oder von Personen seiner Wohngemeinschaft durch die Impfung gefährdet erscheinen, darf die Impfung nicht vorgenommen werden. Auch die Erfolgsbeurteilung, die Nachschau und die Bescheinigung der Impfung sind durch das *Impfgesetz* geregelt. Der Privatarzt hat sich diesen Richtlinien anzupassen, da er in Erfüllung des *Impfgesetzes* tätig ist.

Die Folge eines dem deutschen gleichen oder ähnlichen *Impfgesetzes* ist die Pockenfreiheit der Länder. Durch die *Gewissensklausel* ist in einigen westlichen Ländern die strenge Durchführung gelockert, und vermehrt treten wieder meist auf dem Luftwege eingeschleppt Pockenepidemien auf. Diese Vorkommnisse sprechen dafür, daß die gesetzliche Regelung der Impfung unumgänglich ist. Sie muß durch die weitere Ausbreitung der Impfung in den endemischen Gebieten in Asien und Afrika ergänzt werden. Ein international kontrollierter Impfpflichtzwang für Reisende, die schneller in ein verseuchtes Land ankommen als die Inkubationszeit dauert (Flugverkehr), vermindert die Seuchenausbreitung und individuelle Infektionsgefährdung.

Der Pockenschutz der deutschen Bevölkerung ist durch gesetzwidrige Verweigerung hohe Rückstellungsraten auf der einen Seite (teilweise über 50%) und durch die Zunahme der nicht mehr immunen älteren Bevölkerungsjahrgänge auf der anderen Seite belastet, so daß nur größte Sorgfalt in der Durchführung der bestehenden *Impfgesetzgebung* den gegenwärtigen *pockenfreien Zustand aufrechterhalten kann*.

DIE TOLLWUT-SCHUTZIMPFUNG

von R. Schindler

Geschichtliche Entwicklung

Die Grundlagen für die aktive Immunisierung gegen Tollwut legten Pasteur und seine Mitarbeiter in den Jahren 1881—1885. Sie stellten fest, daß der Erreger der Tollwut regelmäßig und in höchster Konzentration im Zentralnervensystem zu finden ist. Ferner führten sie die intrazerebrale Infektion ein. Durch fortlaufende Hirnpassagen bei Kaninchen gelang es ihnen, das von tollwutkranken Tieren isolierte „Straßenvirus“ in eine „Virus fixe“ genannte Modifikation zu überführen. Die Hirnpassagen bewirkten eine Verkürzung der Inkubationszeit der Krankheit, eine stärkere Infektiosität nach intrazerebraler Infektion und den Verlust der subkutanen Haftfähigkeit des Virus. Diese Veränderungen der Erregereigenschaften waren die Voraussetzung für die Pasteursche Impfmethode. Das Virus fixe Pasteur und viele seiner Unterstämme dienen noch heute in zahlreichen Instituten der Welt zur Impfstoffgewinnung. Es wird seit 70 Jahren in gleicher Weise von Gehirn zu Gehirn bei Kaninchen passiert.

Zur Impfstoffherstellung wurde das virushaltige Rückenmark von Kaninchen verschieden lange Zeiträume über Kaliumhydroxyd getrocknet und so noch eine zusätzliche abgestufte Abschwächung des Tollwuterregers bis zur vollständigen Inaktivierung erzielt. Bei präinfektionellen Schutzimpfungsversuchen an Hunden wurde zunächst inaktiviertes und dann allmählich immer weniger abgeschwächtes Virus verwendet. Auf diese Weise konnten 5 Hunde gegen eine experimentelle Straßenvirusinfektion geschützt werden, die 5 unbehandelten Kontrollhunde totete. 1880 benutzte Pasteur zum erstenmal die gleiche Methode zur postinfektionellen Schutzimpfung eines Menschen (1—3).

1885 wurden die ersten postvakzinalen Lähmungen nach der Tollwutschutzimpfung festgestellt (4). Derartige Zwischenfälle, das Versagen des Impfschutzes und das Bestreben, die sehr komplizierte Impfmethode Pasteurs zu vereinfachen, führte zur Entwicklung immer neuer Impfstoffe und Impfmethoden. An Stelle der von Pasteur eingeführten Trocknung wurden andere physikalische Abschwächungsverfahren wie Erhitzung, Verdünnung und in neuerer Zeit Inaktivierung durch ultraviolette Strahlen angewendet. Auch an Versuchen einer Serovakzination bzw. Simultanimpfung durchzuführen hat es nicht gefehlt (5). Fermi entdeckte, daß die Schutzimpfung auch mit Impfstoffen durchgeführt werden kann, die mit Phenol behandelt wurden (6). Seit dieser Zeit werden neben den physikalischen auch chemische Mittel zur Reduzierung der Virulenz des Virus verwendet. In der Hauptsache dienten bisher Phenol, Formalin, Äther und Chloroform allein oder kombiniert zur Impfstoffherstellung. Semple ließ Phenol bei 37°C auf das Virus einwirken und erzielte damit eine vollständige Inaktivierung bei Erhaltung der immunisierenden Eigenschaften (7). Die Impfstoffstufen haben keine Anhaltspunkte für eine bessere Wirkung der Impfstoffe mit aktivem Virus ergeben (8). Andererseits hat sich herausgestellt, daß das Virus fixe doch nicht so konstant in seinen Eigenschaften ist wie ursprünglich angenommen wurde. Es kann u.U. die Fähigkeit von der Unterhaut aus zu infizieren wiedererlangen (9) und hat in einigen Fällen bei den Impfungen Tollwut hervorgerufen (9). Daher haben in der Humanmedizin die Vakzinen mit inaktiviertem Virus die Impfstoffe mit aktivem Erreger immer mehr verdrängt. In der Veterinärmedizin wird bei Hunden und Rindern in neuerer Zeit eine prophylaktische Impfung gegen Tollwut mit einem aktiven durch Erpassagen modifizierten Virus durchgeführt. Für die Schutzbehandlung des Menschen haben diese Impfstoffe aber noch keine praktische Bedeutung gewinnen können (10, 11).

- 52 Siegert R. Dtsch med Wschr 1957/58
- 53 Smedel Joseph E. Smallpox and Vaccinia in Rivers. Viral and Rickettsia Infections of Man. Lippincott Philadelphia 1948
- 54 Sobotka J. Zschr Heilk 14 349 (1893)
- 55 Wegener E. II. Journ f med Krankh 12 390 (1955)
- 56 Wesslén T. Arch Virusforsch 11 (1956)
- 57 Winkle St & U. A. Salchow. Dtsch med Wschr 81 221 (1956)
- 58 Vaccinations contre les Maladies contagieuses de l'enfance. Paris 1952
- 59 Voigt Leonhard. Das erste Jahrhundert der Schutzimpfung u. d. Blattern in Hbg. Leipzig 1896
- 60 Zuelzer F. Zbl med Wiss 1874

10% oder weniger Hirnmaterial enthält nicht mehr als 0,25% ausmachen. Ein Überschuß an Phenol beeinflußt die Wirksamkeit der Vakzine ungünstig (16). Man geht bei der Herstellung des Impfstoffes vielfach so vor, daß man zunächst eine konzentrierte Hirnsuspension mit einem höheren Phenolgehalt herstellt und nach Abschluß der Inaktivierung durch Verdünnung den Phenolgehalt bis auf den gewünschten Grad reduziert (Semple Methode).

Die Inaktivierung des Virus kann bei verschiedenen Temperaturen erfolgen. Doch soll die Temperatur 37° C nicht überschreiten. Die zur Inaktivierung benötigte Zeit hängt von verschiedenen Umständen ab. Sie schwankt bei den einzelnen Virusstämmen und wird am besten in einem Versuch bestimmt.

Zur Inaktivierung des Virus mit U V Strahlen wird die Hirnsuspension in dünner Schicht bestrahlt. Das Doppelte der vorher zu bestimmenden, zur Inaktivierung des Virus notwendigen Strahlendosis wird bei der Produktion der Vakzine angewandt. Erst das Fünffache der minimal wirksamen Strahlendosis bewirkt einen Abfall der antigenen Wirksamkeit (14, 17). Frühere Versuche waren gescheitert, da die Expositionszeit zu lange ausgedehnt wurde. Der Vorteil der U V Vakzine liegt darin, daß sie keine noch nach Abschluß der Inaktivierung auf das Virus einwirkende Substanzen enthält. Mit Hilfe der U V Inaktivierung können Vakzinen mit sehr gleichmäßiger und guter Wirksamkeit produziert werden. Es besteht auch die Möglichkeit, derartige Impfstoffe durch Trocknung bei tiefen Temperaturen zu konservieren und damit ihre Haltbarkeit erheblich zu steigern. Wenn sie in flüssigem Zustand aufbewahrt werden, soll Merthiolat zur Konservierung hinzugefügt werden.

Bei der Herstellung der in Deutschland viel verwendeten *Hemplotak* -ine werden die Hirne der infizierten Kanarienvögel zunächst mit Äther extrahiert und anschließend bis zur Abtötung des Virus bei 4—8° C in Ethylglyzerin aufbewahrt. Die Ätherbehandlung soll die Resorbierbarkeit verbessern (18).

Der mit dem Myelin des Hirngewebes in Zusammenhang stehende und für die postvakzinalen Schäden verantwortlich zu machende Faktor kann durch Zentrifugieren einer 5%igen Hirnsuspension in Aqua dest. bei 2000 G entfernt werden (19). Dasselbe wird durch eine Protaminbehandlung nach der Technik von Warren erzielt (20). Praktische Anwendung haben diese Verfahren aber noch nicht gefunden.

Herstellung des Serums

Tollwutserum wird meist von Pferden gewonnen. Die Tiere werden zunächst mit Vakzine, später mit aktivem Virus immunisiert. Der Schutzwert des Serums kann durch Konzentration gesteigert werden (14, 21).

Prüfung der Impfstoffe

Das geeignetste Versuchstier für die Prüfung von Tollwutimpfstoffen ist die Maus (22). In der Hauptsache werden zwei Prüfungsmethoden angewendet:

1. Immunisierung von Versuchstieren mit mehreren Injektionen der gleichen Dosis eines zu prüfenden Impfstoffes ($6 \times 0,1$ ccm einer 0,5%igen Vakzine berechnet nach dem Gewicht des Hirngewebes). 14 Tage nach der ersten Impfstoffinjektion wurden Impflinge und unbehandelte Kontrolltiere mit abgestuften Virusdosen intrazerebral infiziert (Vakzinerte erhalten die Verdünnungen 10^{-1} bis 10^{-6} , Kontrolltiere die Verdünnung 10^{-5} bis 10^{-7}). Der Quotient der nach Reed u. Muench berechneten LD_{50} der Kontrolltiere und der geimpften Tiere dient als Gradmesser der Immunität. Dieser Test wird unter der Bezeichnung Haltestest in vielen Laboratorien verwendet.
2. Immunisierung von Versuchstieren mit verschiedenen Konzentrationen des Impfstoffes (etwa 10, 0,2, 0,01% etc.). Zweie Injektionen im Abstand von einer Woche werden verabreicht. Die mittlere Vakzinedosis soll so gewählt werden, daß etwa 50% der Mäuse die

Schon 1889 haben *Babes* und *Lepp* die Serumbehandlung der Tollwutinfektion versucht (4). Sie konnte sich aber neben der aktiven Immunisierung lange Zeit nicht durchsetzen. Erst in den letzten Jahren wurden die Versuche wegen des Versagens der postinfektionellen aktiven Immunisierung bei besonders schweren Infektionen wieder aufgenommen.

Die Wundbehandlung ist neben der Schutzimpfung eine wichtige Methode zur Verhinderung von Tollwutkrankungen. Sie war vor der Einführung der Schutzimpfung die einzige wirksame Behandlungsart. Unter dem Eindruck der Erfolge der Vakzinebehandlung ist sie aber in den vergangenen Jahrzehnten vernachlässigt worden. In neuerer Zeit wird ihr wieder mehr Beachtung geschenkt.

Herstellung und Prüfung des Impfstoffes

Herstellung der Vakzine

In den letzten Jahren wurden verschiedene neue Impfstoffe gegen Tollwut beschrieben, mit denen im Experiment gute Ergebnisse erzielt werden konnten. Praktische Erfahrungen stehen aber noch aus (12, 13). Daher soll hier nur unter Anlehnung an die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegebene Vorschrift (14) auf die Herstellung der bewährten mit Phenol oder ultravioletten Strahlen behandelten Vakzinen aus Hirnmaterial eingegangen werden.

Das Verfahren ist bei beiden Vakzinen in bezug auf die Gewinnung des Ausgangsmaterials gleich. Von großer Bedeutung für die Vakzineproduktion sind die immunisierenden Eigenschaften des Virus fixe und der Virusgehalt des Hirngewebes (15). Geeignete Stämme für die Impfstoffherstellung können von der WHO bezogen werden (14).

Für die laufende Produktion der Vakzine stellt man sich zunächst ein Infektionsvirus aus den Hirnen von Kaninchen her, die mit einem geeigneten Virus fixe Stamm intrazerebral infiziert wurden. Das Virus wird bei -70°C in Form einer 20%igen Suspension des Hirnmaterials in gepuffertem Aqua dest vom pH 7,0 aufbewahrt. Bei dieser Temperatur ist es längere Zeit ohne Wirksamkeitsverlust haltbar. Man kann so die Zahl der Tierpassagen reduzieren, die sonst zur Stammhaltung nötig waren. Bei Tierpassagen besteht immer die Gefahr einer unerwünschten Virusmodifikation oder einer Verunreinigung. Nach neuen Passagen muß das Virus durch einen Neutralisationsversuch auf Identität geprüft werden. Es soll frei von Verunreinigungen (Virus und Bakterien) sein. Es ist geeignet, wenn eine Verdünnung 10^{-6} bei Mäusen nach intrazerebraler Infektion 50% Todesfälle verursacht. Die Infektion der Kaninchen (evtl. auch Schafe und Ziegen) zur Gewinnung des Rohmaterials für die Impfstoffherstellung erfolgt mit 0,05 ccm der Verdünnung 1:1000 des Infektionsvirus intrazerebral. Die Tiere sollen erst getötet werden, wenn sie vollständig gelähmt sind. Es ist ratsam, für die Vakzineherstellung nur das Gehirn zu verwenden, da der Virusgehalt des Rückenmarks im allgemeinen niedriger ist. Jedes Gehirn wird bis zum Abschluß einer bakteriologischen Untersuchung bei tiefen Temperaturen in einem besonderen Gefäß gelagert. Bakteriologisch sterile Gehirne werden in einer geeigneten Suspensionsflüssigkeit möglichst fein zerkleinert. Nach meinen Erfahrungen eignet sich dazu ein im Haushalt verwendetes Mörsergerät (Starmix) aus gezeichnet. Es empfiehlt sich, den Becher des Gerätes mit einem Kuhlmantel zu umgeben, um eine Erhitzung während der Zerkleinerung zu vermeiden. Als Suspensionsflüssigkeit verwendet man physiologische Kochsalzlösung mit Phenol, die mit einer Phosphatpufferlösung vom pH 7,0 gepuffert werden soll. Die Hirnsuspension soll nach Abschluß der Zerkleinerung durch mehrere Lagen Gaze filtriert werden, um dadurch evtl. vorhandene Gewebepartikel zu entfernen. Der Virusgehalt dieser 10 bis 5%igen Hirnsuspension soll so hoch sein, daß eine Verdünnung 10^{-6} mindestens 50% der intrazerebral infizierten Mäuse tötet. Der Phenolgehalt der Vakzine schwankt bei den einzelnen Herstellungsverfahren. Er soll bei einer Vakzine die

ist die Pathogenese der Tollwut auf der jede Theorie über die postinfektionelle Impfung aufgebaut werden muß noch nicht befriedigend geklärt.

Nach der seit vielen Jahren vertretenen Lehrmeinung wandert das Tollwutvirus nach dem Biß oder der Benetzung einer Wunde mit infektiösem Speichel innerhalb der peripheren Nerven zum Zentralnervensystem. Ob die Wanderung im Achsenzylinder oder in anderen Bestandteilen des Nerven erfolgt ist nicht genau bekannt. Argumente für diese Theorie liefern zahlreiche Versuche an denen die Durchschneidung des Nerven die Infektion verhindert (25). Auch bei parabiotischen Rattenpaaren ging die Infektion nicht von einem Tier auf das andere über (29). Die Lokalisation der Veränderungen im Zentralnervensystem spricht ebenfalls für die Wanderung des Virus auf diesem Wege (30-31). Ähnliche Theorien wurden auch zur Erklärung der Pathogenese der Poliomyelitis aufgestellt. Inzwischen sind aber auf diesem Gebiet viele Argumente für eine Verbreitung des Virus im Organismus mit dem Blut gesammelt worden, die auch zu einer neuen Erörterung der Tollwut Pathogenese zwingen (32). Nach neueren Untersuchungen scheint auch bei Tollwut eine Wanderung des Virus von der Peripherie zum Zentralnervensystem auf dem Blutweg denkbar (26). Ein Beweis dafür steht jedoch hierbei noch aus.

Nimmt man eine Virusausbreitung auf dem Blutweg an so ist folgendes vorauszusetzen. Wenn die durch aktive Immunisierung nach der Infektion gebildeten Antikörper ein Eindringen des Virus in das Zentralnervensystem verhindern sollen so muß vom Eindringen des Virus in den Organismus nach der Verletzung bis zur Virämie ein Zeitraum verstreichen der die Entstehung eines ausreichenden Antikörperspiegels durch Impfung ermöglicht. Mit anderen Worten: Das Virus mußte nach der Infektion bestimmte Zeit auf die Infektionsstelle beschränkt bleiben. Hierüber wurden bei Tollwut aber noch keine systematischen Untersuchungen gemacht. Immerhin konnte bei Meerschweinchen Straßenvirus 4 Tage lang an der Infektionsstelle nachgewiesen werden (33) und die Wirksamkeit der Wundbehandlung mit virusinaktivierenden Mitteln spricht ebenfalls für eine vorübergehende Beschränkung der Hauptmenge des Virus auf die Eintrittspforte.

Hinsichtlich der Immunitätsbildung steht jedenfalls fest daß der Erfolg der postinfektionellen Impfung um so unsicherer wird je kürzer die Inkubationszeit ist. Man könnte vermuten daß in den Fällen mit kurzer Inkubationszeit die Antikörperproduktion infolge der Impfung zu spät einsetzt und das Virus daher auf seinem Wege nicht mehr aufgehalten werden kann.

Zweifellos nimmt auch das Hirngevebe an der Infektionsabwehr teil sonst könnten immunisierte Versuchstiere niemals eine intrazerebrale Infektion überstehen. Im Gehirn treten nach aktiver Immunisierung ebenfalls Antikörper auf die aber mengenmäßig nur einen Bruchteil der im Blut befindlichen Antikörper ausmachen (38). Da die Antikörper im Hirngevebe nicht früher als die Antikörper des Blutes nach aktiver Immunisierung entstehen durften muß man bezweifeln ob sie ein bereits in das ZNS eingedrungenes Virus beeinflussen können. Zumal es sich dort mit Sicherheit von Zelle zu Zelle ausbreiten wird und damit auch die Möglichkeit des extrazellulären Kontaktes nicht gegeben ist. Nach unserer Meinung ist die Auseinandersetzung zwischen Virus und Antikörper außerhalb des Zentralnervensystems auch bei der postinfektionellen Tollwutimpfung für den Verlauf der Infektion und damit für das Schicksal des Infizierten entscheidend.

Testinfektion überleben. Die Testinfektion ist bei allen geimpften Tieren gleich stark und soll etwa 20 LD₅₀ (5–50) betragen. Neben der zu prüfenden Vakzine wird stets eine Standardvakzine mituntersucht. Bei der Standardvakzine handelt es sich um einen lyophil getrockneten mit U V Strahlen behandelten Tollwutimpfstoff. Gleichzeitig mit den geimpften Tieren werden 3 Gruppen von Kontrolltieren infiziert. Sie erhalten die gleiche bzw. eine 10- bis 100fach geringere Virusdosis wie die geimpften Tiere. Nach Reed und Muench (23) werden die Vakzinedosen berechnet (in mg Hirnmaterial), die 50% der Versuchstiere schützen (FD₅₀ = effective dose). Der Quotient der ED₅₀ der Standardvakzine und der zu prüfenden Vakzine ergibt den Schutzwert. Die LD₅₀ des Testvirus wird an Hand der Kontrolltiere ermittelt (14–24).

Es hat sich bald herausgestellt, daß die mit dem Habeltest gewonnenen Ergebnisse stark schwanken. Man versuchte daher diese Schwierigkeiten durch Verwendung einer Standardinfektion mit einem ganz bestimmten Virus zu beseitigen. Aber der unter Punkt 2 aufgeführte Test ist auf jeden Fall vorzuziehen, da der Standardimpfstoff einen sicheren Vergleichsmaßstab liefert. Dieser Test wird daher wahrscheinlich auch als internationale Prüfungsmethode anerkannt werden.

Eine Vakzine wird als wirksam angesehen, wenn sie im Habeltest gegen eine Infektion mit 1000 LD₅₀ schützt. Bei der zweiten Prüfungsmethode soll der Quotient der ED₅₀ von Prüfungs- und Standardimpfstoff mindestens 0,6 betragen. Neben diesen Methoden wurde auch der Nachweis neutralisierender Antikörper (25) und die Anwendung einer peripheren Testinfektion mit Straßenvirus bei den Versuchstieren zur Impfstoffprüfung empfohlen (25–26). Bei der peripheren Infektion mit Straßenvirus konnte auch eine postinfektionelle Immunisierung mit Erfolg durchgeführt werden (26).

Es ist selbstverständlich, daß neben der Prüfung auf Wirksamkeit eine Überprüfung der Inaktivierung des Virus, der Sterilität und der Unschädlichkeit erfolgen muß.

Das Tollwutserum wird in Form eines Neutralisationsversuches auf Wirksamkeit geprüft. Von der WHO wird ein Standardserum für die vergleichende Prüfung abgegeben. Es schützt 50% der Versuchstiere bei einer Verdünnung 1:300, wenn die Infektion mit 31,6–316 LD₅₀ erfolgt (14). Der Schutzwert eines Tollwutserums soll mindestens genau so hoch sein wie der Schutzwert des Standardserums (27).

Die theoretischen Grundlagen der Tollwutschutzimpfung

Die aktive Tollwutschutzimpfung des Menschen nimmt unter den Verfahren zur aktiven Immunisierung eine Sonderstellung ein, denn sie wird immer erst nach der Infektion durchgeführt.

Eine präinfektionelle Impfung bei Menschen ist nicht ratsam, denn die Impfung ist nicht ungefährlich und die Dauer der Immunität kurz. Da häufig Nachimpfungen erforderlich waren, wurde die Gefahr der Impfkomplicationen erheblich steigen. Außerdem ist eine Exposition so selten, daß eine allgemeine Tollwutschutzimpfung bei Menschen nicht zu rechtfertigen ist.

Werden Menschen gegen Tollwut geimpft, so handelt es sich also um eine Immunisierung in der Inkubationszeit. Da die Inkubationszeit der menschlichen Tollwut in der Regel mehrere Wochen lang ist, erscheint ein derartiges Verfahren aussichtsreich.

Über die Wirkung der postinfektionellen Tollwutimpfung besteht auch heute noch Unklarheit. Ihr Erfolg hat sich im Tierversiment — entgegen der sicheren Wirkung der präinfektionellen Impfung — nur ausnahmsweise demonstrieren lassen. Außerdem

sierung, ausgedehnt wird. Besonders störend ist der Hemmeffekt, wenn das Serum zweimal (am 1. und 5. Tag der Behandlung) verabreicht und die Vakzine in 3 Dosen injiziert wird. Das Expertenkomitee der WHO empfiehlt bei schweren Infektionen nach einer Seruminjektion wenigstens 14 Vakzineinjektionen zu verabreichen (27). Behandlungsergebnisse bei Tollwutinfektionen durch Wolfe zeigen, daß in der Praxis durch das Serum die Mortalität gesenkt werden kann (47). Im Experiment hat sich bei der postinfektionellen Behandlung die Serumprophylaxe der alleinigen Vakzinebehandlung als überlegen erwiesen (21).

Die prophylaktische Vakzineinjektion soll auf die Lokalbehandlung und die Serumbehandlung folgen. Die Ergebnisse sind im Experiment besser, wenn zwischen der Seruminjektion und dem Beginn der Vakzinebehandlung ein Zwischenraum liegt (43). Für die Behandlung des Menschen wird ein Intervall von 24 Stunden empfohlen. Dieser Aufschub der Impfung ist vorteilhaft, da er es möglich macht, in der Zwischenzeit genauere Untersuchungen für die Indikation vorzunehmen. Die aktive Immunisierung selbst wird bei den einzelnen Impfstoffen verschieden durchgeführt. Bei Verwendung des *Semple Impfstoffs* werden 7—16 taglich zu verabreichende Injektionen von 2 ccm als notwendig angesehen. Häufigere Impfstoffinjektionen sollen eine bessere Immunität bewirken als die Verabreichung der gleichen Impfstoffmenge in wenigen Injektionen (27, 37). Bei der *Impfung nach Hempt* werden bei leichten Verletzungen 5, bei schweren 6 Injektionen von 4 ccm verabreicht. In allen Fällen soll eine weitere Injektion 4 Wochen nach Beginn der Behandlung vorgenommen werden. Wegen der kurzen Dauer der Behandlung nach *Hempt* ist hier eine Kombination mit der Serumbehandlung nicht möglich. Wenn 14 Injektionen von Phenolvakzine verabreicht werden, können Antikörper im Experiment am Menschen 8—12 Monate unter Umständen sogar bis zu 2 Jahren nachweisbar bleiben (37, 39).

Als Richtlinien für die Wiederholung der Impfung bei erneuter Exposition gelten folgende Regeln:

1. Neue Infektion 3 Monate nach der Behandlung: keine neue Impfung, außer wenn sehr schwere Verletzungen vorliegen.
2. Neue Infektion 3—6 Monate nach der 1. Behandlung: zwei Wiederholungsinjektionen im Abstand von einer Woche.
3. Nach 6 Monaten: wie Erstbehandlung (49).

Im Experiment hat sich eine Kombination von Lokalbehandlung, passiver und aktiver Immunisierung am besten bewahrt (45), und diese Kombination dürfte auch beim Menschen die größeren Erfolgsaussichten haben (Anleitung Seite 214).

Impfskomplikationen

Die Tollwutschutzimpfung wird in der Regel gut vertragen. Als Komplikationen kommen infolge der Sensibilisierung des Organismus durch das im Impfstoff enthaltene Hirngewebe allergische Reaktionen an der Injektionsstelle und am ZNS vor. Nebenwirkungen an der Impfstelle treten häufiger auf: 7—8 Tage nach Beginn der

Aus diesem Grund erscheint auch die Serumbehandlung der Tollwut aussichtsreich. Bei der Serumbehandlung wird der passiv zugeführte Antikörper sofort nach der Resorption wirksam. Das ist ihr großer Vorteil. Bei der Tollwut sind die Bedingungen für eine *passive Immunisierung* ganz besonders günstig — günstiger als bei allen anderen Viruserkrankheiten — da bei der Tollwut der Zeitpunkt der Infektion immer genau bekannt ist. Die Seruminjektion kann daher sehr frühzeitig erfolgen. Versuche am Menschen haben ergeben, daß nach einer Injektion von Tollwutimmunserum schon innerhalb eines Tages Antikörper im Blut nachweisbar sind, während vom Beginn der aktiven Immunisierung bis zum Auftreten nachweisbarer Antikörpermengen 10—19 Tage vergehen (37, 38). Allerdings kann es unter Umständen durch die Serumbehandlung zu einer Hemmung der Antikörperproduktion nach aktiver Immunisierung kommen (27).

Es muß abschließend gesagt werden, daß auch heute noch verschiedene Forscher an der Theorie der Nervenwanderung, sowohl bei der Tollwut wie bei Poliomyelitis festhalten (39 bis 41). Außerdem wurde kürzlich über einen Einfluß von Antikörpern auf intrazelluläres Virus berichtet (42).

Die Durchführung der Tollwutprophylaxe

Die durch tollwutige Tiere verursachten Verletzungen sollen nicht genäht werden, da der Wundverschluß die Entwicklung der Tollwut fordert (27). Wenn möglich, soll eine Elektrokauterisation der Wundflächen erfolgen (43). Wo das nicht möglich ist, kann eine Wundbehandlung mit chemischen Mitteln durchgeführt werden. Dazu wird seit 1830 konzentrierte Salpetersäure verwendet. Im Tierversuch haben sich außerdem 20%ige Seifenlauge und Desinfektionsmittel wie Zephuro (1%) Hydramon (3%) Zephiranchlorid (14) unverdünnte Karbolsäure und Waschmittel wie Cetavlon als wirksam erwiesen (43—45). Die Karbolsäure muß nach der Behandlung wegen ihrer starken Ätzwirkung und Toxizität wieder ausgewaschen werden. Die Erfolge der Wundbehandlung sind besonders gut, wenn sie innerhalb von 2 Stunden nach der Infektion durchgeführt wird (44). Aber auch noch nach 24 Stunden ist im Experiment noch eine Wirkung erkennbar (44, 43).

Während die Salpetersäure und die Karbolsäure das Gewebe schwer schädigen, die Wundheilung sehr verzögern und eine starke Narbenbildung verursachen, beeinflussen die anderen Mittel die Wundheilung nicht. Von der WHO wurde neuerlich trotzdem konzentrierte Salpetersäure wieder zur Wundbehandlung empfohlen (27).

Das Tollwutimmunserum wird bei schweren Infektionen entweder zur Umspritzung der Wunde verwendet (mit etwa 5 c.c.m.) oder intramuskulär appliziert. Es ist nur dann wirksam, wenn es innerhalb von 72 Stunden nach der Infektion injiziert wird. Die Dosis soll bei intramuskulärer Injektion etwa 0,5 c.c.m. pro kg betragen (27). Die Kombination von Serumbehandlung und aktiver Immunisierung hat den Vorteil, daß vom Beginn der Behandlung an ein Antikörperspiegel im Blut vorhanden ist, der das Zentralnervensystem abschirmen kann. Nach der alleinigen Vakzinbehandlung vergehen dagegen bis zum Auftreten von Antikörpern mindestens 10 Tage (37). Das Serum hemmt andererseits die Entwicklung der aktiven Immunität und zwar um so stärker, je länger die passiv übertragenen Antikörper vorhanden sind und je kürzer die aktive Immun-

Tier gebissen wurde und die Tollwutinfektion bei Menschen nur in einem niedrigen Prozentsatz der Fälle angeht, dann gewinnt die Gefahr der neuroparalytischen Schaden durch die Impfung im Vergleich zur Tollwutgefahr mehr Gewicht. Die leichten Impfwischenfälle haben eine günstige Prognose und heilen ohne Folgen. Bei Landryscher Paralyse und Paraplegie durch Myelitis ist eine Sterblichkeit von 30 bzw. 5% zu erwarten. Bei allen übrigen Erkrankungen kommen keine Todesfälle vor (9). Therapeutisch ist beim Auftreten der ersten Erscheinungen eine *Desensibilisierung* mit kleinen Impfstoffmengen möglich (54). Im Tierversuch haben Cortison und ACTH eine hemmende Wirkung auf die neuralen Komplikationen erkennen lassen (20). Über den Einfluß dieser Hormone auf die Entwicklung der Immunität nach Tollwutschutzimpfung ist jedoch noch nichts bekannt. Eine Unterbrechung der Impfung ist bei Auftreten von Nervenkomplikationen nicht immer möglich. Es wäre wünschenswert, wenn in diesen Fällen Impfstoffe zur Verfügung ständen, die kein Nervengewebe enthalten.

Solange Impfstoffe verwendet werden, die Hirngewebe enthalten, muß wegen der Gefahr neuroparalytischer Komplikationen die Indikation zur Impfung mit großer Sorgfalt gestellt werden! In Amerika wurden unter 50 000 Geimpften 7 Fälle von Impfparalysen festgestellt. Eine nichttraglich durchgeführte Analyse ergab, daß bei 5 davon eine Tollwutschutzimpfung nicht notwendig gewesen wäre. Von diesen 5 Personen starben 3 an den Impfkomplikationen. Sie hätten bei sorgfältiger Indikationsstellung der Impfung vor diesen Zwischenfällen und damit vor dem Tode bewahrt werden können (57).

Vor der Injektion von Tollwutserum ist — wie vor jeder anderen Seruminjektion (§ S 317 — die intrakutane Vorprobe mit 0,1 cc m notwendig, um Zwischenfällen durch Serumüberempfindlichkeit vorzubeugen.

Indikation und Gegenindikation

Die Entscheidung, ob ein Mensch gegen Tollwut geimpft werden soll oder nicht, kann sehr schwer sein. Die Gefahren einer möglichen Impfkomplikation müssen gegen die Infektionsgefahr abgewogen werden. Wegen der Impfwischenfälle soll eine Vakzinebehandlung erst dann in Angriff genommen werden, wenn ihre Notwendigkeit erwiesen ist. Im Zweifelsfalle kann durch die Anwendung des Tollwutimmuns serums der Beginn der Vakzineimpfung aufgeschoben und dadurch Zeit gewonnen werden, um die Diagnose beim verdächtigen Tier zu stellen bzw. andere Erkundigungen einzuziehen. Das Expertenkomitee der WHO hat in seinem 3. Bericht revidierte Richtlinien für die Indikationsstellung herausgegeben, die S 214 f. abgedruckt sind (27). Es ist klar, daß diese Richtlinien nicht in allen Fällen anwendbar sind, aber sie geben gute Anhaltspunkte für die schwerwiegende Entscheidung über die Behandlung von Tollwutpatienten. Eine *Gegenindikation* gegen eine Tollwutschutzimpfung gibt es praktisch nicht. Die Tollwut ist, wenn sie zum Ausbruch kommt, immer tödlich. Deshalb sind bei begründetem Tollwutverdacht umgehend die prophylaktischen Maßnahmen einzuleiten. Bei Bißverletzungen durch tollwutverdächtige Tiere besteht — wie bei allen Tierbissen — Tetanusgefahr. Eine *zusätzliche Tetanus prophylaxe* darf daher nicht vergessen werden!

Behandlung können sich Ödem und Erythem mit Pruritus zeigen seltener kommt ■ zur Abszeßbildung Die Reaktionen verschwinden meistens nach einigen Tagen auch bei Fortsetzung der Impfung Während einer ausgedehnten Behandlung können sie am 15 bis 16 Tage wieder auftreten Bei Impfingen die bereits durch frühere Impfungen sensibilisiert waren wurden Kollapserscheinungen generalisierte Urticaria und angioneurotische Ödeme bald nach Beginn der Impfung beobachtet

Wird die Lokalreaktion von *Allgemeinerscheinungen* wie Fieber Kopfschmerzen Nausea und Lymphknotenschwellung begleitet so sind bei Fortsetzung der Impfung ernstere Komplikationen zu erwarten (8) Es handelt sich dabei um *Schaden am Zentralnervensystem* Viele experimentell gewonnene Untersuchungsergebnisse deuten darauf hin daß das im Impfstoff enthaltene Gehirngewebe insbesondere eine mit dem Myelin im Zusammenhang stehende Substanz ursächlich eine entscheidende Rolle spielt Tierversuche haben nämlich ergeben daß dieselben Veränderungen wie sie beim Menschen nach Tollwutschutzimpfungen auftreten durch Injektion von heterologem und homologem Hirngewebe erzeugt werden können (20) bei einem Affen sogar durch Injektion der eignen Hirnsubstanz Veränderungen am Zentralnervensystem sind im Tierversuch und auch bei der prophylaktischen Tollwutschutzimpfung von Tieren besonders dann mit großer Regelmäßigkeit zu erwarten wenn das injizierte Hirngewebe mit Adjuvantien kombiniert wird (20 50) Komplikationen am Zentralnervensystem treten 10 bis 15 Tage nach Beginn der Schutzimpfung auf Sie bestehen in Lahmungen von peripheren Nerven und Gehirnnerven in Enzephalitis und Myelitis Die Myelitis kann unter dem Bild einer Landry'schen Paralyse verlaufen

Klinisch sind Tollwut und neuroparalytische Schaden infolge der Impfung schwer voneinander zu unterscheiden Wenn Impfstoffe mit sicher inaktiviertem Virus verwendet wurden spricht der Virusnachweis für Tollwut Das Fehlen von Negri-Körperchen bietet dagegen keine Anhaltspunkte da diese auch bei Tollwut fehlen können Auch Lahmungen anderer Ätiologie sind von den postvakzinalen Schaden schwer zu unterscheiden Der Vorbericht gibt hier den Ausschlag Als Symptome können Fieber Ataxie Tremor Inkoordination der Bewegungen Harnretention und aufsteigende Paralysen auftreten Bei Enzephalitis werden auch Delirium Konvulsionen und Koma beobachtet Todesfälle kommen infolge von Lahmungen des Atemzentrums oder als Folge von Sekundärinfektionen vor *Histologisch stimmen die Veränderungen der postvakzinalen Enzephalitis mit den Veränderungen der parainfektiosen bzw perivenösen Enzephalitis überein Sie sind von den eigentlichen Tollwutveränderungen unterscheidbar* (51) Unter Umständen können bei ein und demselben Patienten beide Veränderungen festgestellt werden (52)

Die Angaben über die *Häufigkeit der neuroparalytischen Zwischenfälle* nach Tollwutschutzimpfungen schwanken Es steht fest daß sie bei Verwendung von aktivem Virus häufiger als bei Verwendung von inaktiviertem Virus sind (53) Bei Erwachsenen sind sie häufiger als bei Kindern und bei Europäern häufiger als bei Orientalen Bei Intellektuellen sind sie eher als bei Primitiven zu erwarten (54) Erbliche Disposition zu allergischen Prozessen (8) und vorausgegangene Impfung mit Tollwutimpfstoff (55) erhöhen die Gefahr Man muß mit etwa einem Fall auf 5800 Impfinge rechnen und mit einem Todesfall auf 25000 Impfungen (56) Wenn man bedenkt daß von den Geimpften nur ein geringer Teil tatsächlich von einem infizierten virusausscheidenden

Anleitung für die postinfektiöse Tollwutbehandlung nach WHO Techn. Rep. Ser. No. 121
(Fortsetzung.)

Art der Exposition	Zustand des beißenden Tieres		Zusätzlich zur Lokalbehandlung vorzunehmende Behandlung
	zur Zeit der Infektion	während einer Behandlungszeit von 10 Jahren	
(?) schwere Verletzung (multiple Verletzungen oder Gesicht, Kopf oder Nackenbisse)	(a) gesund	gesund	sofort Seruminjektion keine Vakzine solange das Tier normal bleibt
	(b) gesund	klinisch Anzeichen für Tollwut oder positive Laborat. Diagnose	sofort Seruminjektion beginne mit der Vakzinebehandlung bei den ersten Anzeichen für Tollwut bei dem Tier
	(c) Tollwut verdächtig	gesund	sofort Seruminjektion anschließend Vakzinebehandlung Vakzinebehandlung kann abgebrochen werden wenn das Tier 5 Tage nach der Infektion noch gesund ist
	(d) Tollwut entlaufen getötet oder unbekannt	—	sofort Seruminjektion anschließend Vakzinebehandlung
	(e) Wildtier (Fuchs, Wolf, Schakal, Fledermaus usw.)		

Ergebnisse

Genau so problematisch wie die theoretischen Grundlagen sind auch die Ergebnisse der Tollwutprophylaxe.

Die meisten bisher veröffentlichten Erfolgsstatistiken über die aktive Immunisierung beruhen auf falschen Voraussetzungen. Nur aus einem Vergleich zwischen Behandelten und Unbehandelten nach gleicher Exposition lassen sich sichere Schlüsse ziehen. In Indien konnten derartige Vergleiche bisher zweimal an einem größeren Zahlenmaterial durchgeführt werden (58, 59). In dem neueren Bericht werden 129 geimpfte Menschen 44 ungeimpften gegenübergestellt. Nur solche Fälle wurden berücksichtigt, in denen ein Tier mehrere Menschen gebissen hatte, von denen dann wenigstens ein Teil an Tollwut erkrankte. Unter den beißenden Tieren befanden sich 74% Hunde und 19% Schakale. Von den Behandelten starben 9 bereits während der Behandlung oder kurz danach. Insgesamt traten 19 = 15% Todesfälle bei Schutzgeimpften auf. Von 44 Unbehandelten starben ebenfalls 19 = 43%. Der Prozentsatz der Todesfälle bei den Unbehandelten ist also etwa dreimal größer als bei den Behandelten.

Anleitung für die postinfektielle Tollwutbehandlung nach WHO Techn. Rep. Ser. No. 121

Art der Exposition	Zustand des zur Zeit der Infektion	Zustand des beißenden Tieres während einer Beobachtungszeit von 10 Tagen	Zusätzlich zur Lokalbehandlung vorzunehmende Behandlung
I Keine Verletzung nur indirekter Kon- takt	Tollwut	—	keine
II Belecken			
(1) unverletzte Haut	Tollwut	—	keine
(2) verletzte Haut Kratzer und unver- letzte oder verletzte Schleimhaut	(a) gesund	gesund	keine
	(b) gesund	klinisch Anzeichen für Tollwut oder positive Laborat. Diagnose	beginne mit der Vakzinebehand- lung bei den ersten Anzeichen für Tollwut bei dem Tier
	(c) Tollwut verdacht	gesund	beginne sofort mit der Vakzine- therapie brich die Behandlung ab wenn das Tier 5 Tage nach der Infektion noch gesund ist
	(d) Tollwut entlaufen getötet oder unbekannt	—	beginne sofort mit der Vakzine- therapie
III Biß			
(1) leichte Verlet- zung	(a) gesund	gesund	keine
	(b) gesund	klinisch Anzeichen für Tollwut oder positive Laborat. Diagnose	beginne mit der Vakzinebehand- lung bei den ersten Anzeichen für Tollwut bei dem Tier
	(c) Tollwut verdacht	gesund	beginne sofort mit der Vakzine- therapie brich die Behandlun- g ab wenn das Tier 5 Tage nach der Infektion noch gesund ist
	(d) Tollwut entlaufen getötet oder unbekannt	—	beginne sofort mit der Vakzine- therapie
	(e) Wildtier (Fuchs Wolf Schakal Fledermaus usw.)		

schutzimpfung ebenso unverantwortlich in solchen Fällen in denen durch eine sorgfältige Anamnese eine Infektionsgefahr ausgeschlossen werden kann. Bislang können nur etwa $\frac{1}{3}$ der Todesfälle infolge Tollwutinfektionen durch die prophylaktische Behandlung verhindert werden.

Schrifttum

- 1 Pasteur L Chamberland Roux u Thullier Compt rend Acad sc Paris 92, 1259—1260 (1881)
- 2 Pasteur L Chamberland u Roux Compt rend Acad sc Paris 93 457—463 (1884)
- 3 Pasteur L Compt rend Acad sc Paris 101 765—772 (1890)
- 4 Kraus R F Gerlach u F Schweinsburg Lyssa bei Mensch und Tier Urban u Schwarzenberg Berlin/Wien 1926
- 5 Hallauer C Virusimpfstoffe zur menschlichen Schutzimpfung Lyssa In Handbuch der Virusforschung Springer Wien 1944
- 6 Fermi C Zschr Hyg 53 233—276 (1909)
- 7 Semple D Brit Med J 333—336 (1919 II)
- 8 Johnson H N Rabies In Viral and Rickettsial Infections of Man Lippincott Philadelphia London Montreal 1952
- 9 Remlinger P Ann Inst Pasteur 50 30—68 (1930)
- 10 Koprowski H u J Black J Immunol 64 187—196 (1950)
- 11 Koprowski H J Amer Vet Med Ass 127 309—360 (1955)
- 12 Powell H M u C G Culbertson Bull World Health Organizat 10 815—822 (1954)
- 13 Peck F B H M Powell C G Culbertson J Amer Med Ass 16, 1373—1376 (1956)
- 14 Laboratory Technique in Rabies World Health Organizat Monograph Series No 23 1954
- 15 Habel K Public Health Rep III 1619—1631 (1940)
- 16 Banic S Zschr Immunitforsch 110 502—503 (1953)
- 17 Levinson S O A Milzer H J Shaughnessy J L Neal u F Oppenheimer J Immunol 50 317—329 (1945)
- 18 Hempt A Behringwerk Mitt 150—159 (1938)
- 19 Hottel G A u J H Peers J Immunol 72 236 (1954)
- 20 Jervis G A Bull World Health Organizat 10 837—844 (1954)
- 21 Koprowski H J u J Scheer Ch E u J Black Amer J Med 1950 412—420
- 22 Webster L T Amer J Hyg 30 113—134 (1939)
- 23 Reed L J u H Muench Amer J Hyg 27 493—497 (1933)
- 24 Minimum Requirements Rabies Vaccine National Inst of Health Bethesda Maryland USA 1953
- 25 Ergegovač D Zbl Vet. Med 1 447—454 (1954)
- 26 Krause W W Verh Dtsch Ges inn Medizin 61 Tagung 1955
- 27 Expert Committee on Rabies II Report World Health Organizat techn Rep Ser 121 (1957)
- 28 Schweinsburg F Erh. Hyg 20 1—134 (1937)
- 29 Schweinsburg F u F Windholz Virchows Arch path Anat 278 23—34 (1930)
- 30 Schaffer K Zschr Neurol 136 547—553 (1931)
- 31 Goodpastor E W Amer J Path 1 47—50 (1955)
- 32 Bodian D Amer J Hyg 50 414—433 (1951)
- 33 Burnet F M Principles of Animal Virology Academic Press Inc New York 1955
- 34 Bodian D Amer J Hyg 56 78—89 (1952)
- 35 Habel K Publ Health Rep 56 69—70 (1941)
- 36 Fox Zt. nach 33
- 37 Atanasu P et al Bull World Health Organizat 14 593—611 (1956)
- 38 Le Bell J et al Proc Soc Exper Biol Med 73 25—223 (1950)
- 39 Faber H K u L Dong J Exper Med 101 383—389 (1955)
- 40 Faber H K R J Silberg u L Dong J Exper Med 97 III und 405 (1953)

Die Differenz der Prozentsätze ist statistisch gesichert. Der Autor des Berichts kommt zu einem günstigeren Ergebnis, da er die 9 Früh-Todesfälle von der Berechnung ausgenommen hat. Auch diese Erfolgsstatistik ist aus mancherlei Gründen mit Unsicherheitsfaktoren belastet. Denn vermutlich war z. B. die Lebensweise der Geimpften und der Ungeimpften nach der Infektion nicht gleich, so daß neben der Impfung an dem Erfolg auch unspezifische Faktoren beteiligt sein konnten. Die Behandlungserfolge sind wesentlich ungünstiger, wenn es sich um Wolfsbisse handelt. Die Mortalität beträgt bei Wolfsbissen trotz Schutzimpfungen 25 bzw. 27% bei Kopfverletzungen sogar 42—47%. Bei Unbehandelten ist in 17% bzw. bei Kopfbissen in 54% der Fälle der tödliche Ausgang beobachtet worden (60/61). Über den Erfolg der Serumprophylaxe bei Menschen in Verbindung mit der aktiven Immunisierung liegt bisher nur ein Bericht vor (47). 17 von einem tollwutkranken Wolf am Kopf verletzte Menschen wurden mit Phenolvakzine aktiv immunisiert, 7 erhielten zusätzlich eine 5. zusätzlich zwei Seruminjektionen. Während von 5 nur mit Vakzine Behandelten 3 starben, trat unter den 12 Serumbehandelten nur ein Todesfall auf. Ein sechsjähriges Kind mit einer Verletzung der Hirnhaut erhielt neben der Vakzine 6 Seruminjektionen und überlebte ebenfalls.

Zusammenfassung

Tollwutinfektionen bei Menschen werden immer durch infizierte Tiere verursacht. Daher können menschliche Tollwuterkrankungen nur durch die Tilgung der Seuche bei Tieren mit Sicherheit verhindert werden. Es ist wenig wahrscheinlich, daß es je gelingen wird, eine Lösung des Tollwutproblems auf einem anderen Wege zu erreichen. Solange die Ausrottung der Tollwut bei Tieren aber noch nicht gelungen ist — und wir sind von diesem Ziel insbesondere bei der sylvatischen Tollwut noch weit entfernt — muß mit allen Mitteln versucht werden, den Ausbruch dieser immer tödlich endenden Krankheit bei infizierten Menschen zu verhindern. Dazu stehen folgende Methoden zur Verfügung: 1. die Wundbehandlung, 2. die aktive und 3. die passive Immunisierung. Je nach Art der Gefährdung sind sie einzeln oder zusammen anzuwenden. Die Wundbehandlung wird mit Salpeter oder Karbolsäure oder verschiedenen anderen Desinfektionsmitteln durchgeführt. Zur aktiven Immunisierung verabreicht man vom Semple Impfstoff 7—16 Injektionen zu 2 ccm, vom Hempt Impfstoff 5—6 Injektionen zu 4 ccm mit einer Nachimpfung nach 4 Wochen. Serum wird in die Nachbarschaft der Wunde in der Menge von 5 ccm oder an anderer Stelle intramuskulär in der Dosis von 0,5 ccm pro kg Körpergewicht injiziert. Bei der Serum-anwendung muß durch ausreichende aktive Immunisierung vermieden werden, daß die übertragenen Antikörper die Ausbildung der aktiven Immunität hemmen. Die Dauer der Schutzimpfung nach aktiver Immunisierung ist auf 3 Monate beschränkt. Nebenwirkungen treten an der Impfstelle und am Zentralnervensystem auf; die gefährlichste Komplikation ist die Landry'sche Paralyse. Die größte Schwierigkeit bei der Tollwutschutzimpfung in ihrer gegenwertigen Form liegt in der Abwägung von Infektionsrisiko und der Gefahr der Impfkomplikation. In Fällen begründeter Infektionsgefahr (s. Schema) wird man die Unterlassung der aktiven Schutzimpfung nicht verantworten können. Auf der anderen Seite ist die Anwendung der Tollwut-

DU POLIOMYELITISSCHUTZ/IMPfung

von O Vivell

Aktive Schutzimpfung

Versuche mit Lebendvakzinen bei Tieren

Schon bald nach der ersten experimentellen Übertragung der Poliomyelitisviren auf Affen durch Landsteiner u. Popper (1) (1908) war bekannt, daß es sich um fähige Krankheitserreger handeln müsse. Zwei Jahre später wußte man, daß Affen, welche die Krankheit überlebten, immun gegen eine Reinfektion waren und daß das Blutserum solcher Tiere das Virus *in vitro* zu neutralisieren vermochte (2).

Diese Beobachtung legte frühzeitig den Gedanken an eine mögliche aktive oder passive Immunisierung nahe und veranlaßte schon die ersten Untersucher wie Romer und Flexner (3, 4) zu entsprechenden Experimenten. Sie immunisierten je einen Affen mit subkutanen Injektionen von lebendem Virus und fanden das Versuchstier gegen über einer intrazerebralen Virusimpfung geschützt, während Kontrollaffen gelähmt wurden. Weitere Tierversuche zur Immunisierung auf subkutanem oder intrakutanem Wege mit Lebendvirus führten insofern zu Mißerfolgen, als zahlreiche Tiere im Laufe der Vakzination typisch erkrankten (5—9). Als man dann differente Virusstämme zu solchen Vakzinationsstudien benutzte und die belastbare Immunität gegen verschiedene Viren austestete, ergaben sich erste Anhaltspunkte für immunologische Differenzen zwischen verschiedenen Stämmen der Poliomyelitisviren (10), wodurch das Impfproblem weiter kompliziert wurde. Genauere vergleichende quantitative Studien über subkutane, intravenöse und intramuskuläre aktive Impfung von Rhesusaffen mit Lebendvakzine wurden erst nach dem 2. Weltkrieg in USA durchgeführt. Dabei ergab sich, daß es auf diesem Wege zwar möglich war, eine solide Immunität gegen eine intrazerebrale Belastungsinfektion zu erreichen, daß aber wiederum Impfpoliomyelitis in Kauf genommen werden mußte. Die intramuskuläre Vakzination erwies sich der subkutanen als überlegen (11, 12), doch war bei ersterer das Risiko der Vakzinationspoliomyelitis groß. Seit 1948 wurde die intramuskuläre Impfung mit Lebendvakzine zur Gewinnung von Immunsérum und zur Durchführung immunologischer Studien bei Typisierungsversuchen unbekannter Poliomyelitisviren in breitem Umfang durchgeführt (13).

Schon früh hat man auch versucht, verschiedenste *Adjuvantien* den Virussuspensionen beizufügen, um deren immunisierende Fähigkeiten zu steigern. Im einzelnen sind Untersuchungen mit Agar (7), Vakzinavirus (14), Muin und Hyaluronidase (15), Pendl (Mischung von Cholesterin, Erdnußöl und Bienenwachs (16)) und Paraffinöl (17, 18) durchgeführt worden. Vor allem das Paraffinöl Bayol F, das mit einem Emulgator Arlacel A und der wässrigen Virusaufschwemmung eine Emulsion bildet, hat als sogenanntes Freund'sches Adjuvans breite Anwendung gefunden. Daneben wurde auch vielfach Aluminiumhydroxyd verwendet, worauf später noch eingegangen wird. Die Zugabe abgetöteter säurefester Bakterien (*Mycobacterium butyricum*) führte bei einem Großteil der Versuchstiere zu allergischer Encephalitis und mußte daher aufgegeben werden.

- 41 Nikolsch M u Z Jelesitah Arch Hyg 141 104—109 (1957)
- 42 Traub E Tagung Österr Ges Mikrobiologie 1956
- 43 Starke G Langenbecks Arch klin Chir 2 82 (1955)
- 44 Shaughnessy J H u J Zichas Bull World Health Organizat 10 805—813 (1954)
- 45 Ahuja M L u J C Suri Ind J Med Res 43 523—529 (1955)
- 46 Habel K u H Koprowski Bull World Health Organizat 13 773—779 (1955)
- 47 Balthazard M et al Bull World Health Organizat 13 747—772 (1955)
- 48 Habel K Bull World Health Organizat 10 781—788 (1954)
- 49 Expert Committee on Rabies World Health Organizat Tech Rep Ser 28 1950
- 50 Hecke F Wien tierarztl Mschr 40 266—279 (1953)
- 51 Peters G Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nerven systems Georg Thieme Verlag Stuttgart 1951
- 52 Rojas zit nach Pette H u H Kalm Handb d Inneren Medizin Bd V Teil B S 148 Springer Berlin/Göttingen/Heidelberg 1953
- 53 McKendrick A G Bull Health Organizat League of Nations 11 31—78 (1940)
- 54 Turnauer E F Arch Pediatr 70 45—60 (1953)
- 55 Sellers T F J Med Ass Georgia 36 30—35 (1947)
- 56 Greenwood M Bull Health Organizat League of Nations 12 301—364 (1945—1946)
- 57 Sellers T F Amer J trop Med 28 453—456 (1948)
- 58 Cornwall J W Brit Med J 289—293 (1923 II)
- 59 Veeraraghavan N Bull World Health Organizat 10 789—796 (1954)
- 60 Nikolic M Zschr Tropenmed 3 283—296 (1951/1952)
- 61 Balthazard M u M Ghodssi Bull World Health Organizat 10 797—803 (1954)

viren. Voraussetzung dafür waren entscheidende methodische Fortschritte so die Züchtung der Poliomyelitisviren auf Gewebekulturen die exakten quantitativen Messungen von neutralisierenden oder komplementbindenden Antikörpern und die vielfach erfolgreichen Adaptationsversuche von Poliomyelitisvirusstämmen aller drei Typen auf Tiere die sich bisher als nicht brauchbar für die Züchtung von Poliomyelitisviren erwiesen hatten. Das Beispiel der Pocken, Gelbfieber und Tollwutschutzimpfung auf dem Gebiet der menschlichen Viruserkrankheiten wies auch für die Poliomyelitis auf die Entwicklung einer ähnlichen Lebendvaccine mit apathogenen Virusvarianten als erfolgversprechenden Weg hin.

Blanc ■ Martin (33—41) waren die ersten die Versuche mit an Kaninchen adaptierten Poliomyelitisvirusstämmen unternahmen. Diese Tiere bekamen nach Infektion lediglich noch Fieber und eine Milzvergrößerung zeigten aber keinerlei Veränderungen im Zentralnervensystem oder Paralyse. Bei Rückübertragung der Kaninchenstämme auf Affen kam ■ bei diesen Tieren vereinzelt zu Paralyse. Mit solchen Stämmen wurden 5690 Kinder in Casablanca oral ohne Zwischenfall infiziert. Diese Versuche wurden nicht weitergeführt und die Möglichkeit einer Adaptierbarkeit von Poliomyelitisvirusstämmen auf Kaninchen bisher von keinem anderen Untersucher bestätigt.

Schon lange wußte man daß es Varianten verschiedener Virulenz bei den Poliomyelitisviren gibt (42). *Sabin* hat sich mit solchen natürlicherweise vorkommenden wenig pathogenen Stämmen seit längerem in Affenversuchen beschäftigt (43) und diesen eine entscheidende Bedeutung bei der Interpretation epidemiologischer Besonderheiten der Poliomyelitis zugesprochen (44). Erste praktische Erfolge auf diesem Wege erzielten dann *Koprowski* und Mitarbeiter (45—54) die 1951/1952 einen Typ 2 Stamm (TV) so an Baumwollratten adaptierten daß er fortschreitend für Affen apathogener wurde. Mit einer auf Mäusen weitergeführten Variante dieses TV Stammes konnten schließlich bei Affen durch intrazerebrale oder selbst intraspinale Injektion kaum noch Lähmungen erzeugt werden. Dieses Virus wuchs auch nicht mehr auf epithelialen oder fibroblastischen Kulturen von menschlichen und Affengeweben. In ähnlicher Weise gelang auch die Abschwächung des MEF 1 (Typ-2) Stammes durch Verimpfung auf Hamster (55). Von diesem Hamsterstamm ausgehend konnte eine Variante an Hühnerembryonen durch Dottersackpassagen adaptiert werden (56, 57). Auch dieser auf bebruteten Hühnerembryonen wachsende Stamm hatte selbst bei intrazerebraler und intraspinaler Verimpfung weitgehend seine Virulenz für Affen verloren, erreichte aber im Blut, Körper und Gehirn der Hühnerembryonen hohe Titer. Er wuchs nur sehr schlecht auf Affenmerenzellen und konnte darauf nicht in laufenden Passagen gehalten werden. Auch ein Typ 1 Stamm (SM) ließ sich in gleicher Weise ■ an Nagetiere und Hühnerembryonen adaptieren. Mit solchen abgeschwächten Stämmen hat *Koprowski* bisher fast 200 Personen, meist geisteskrankte Kinder, auf oralem Wege immunisiert, ohne daß eine Impfpoliomyelitis beobachtet worden wäre. Es konnten dabei folgende wichtige Feststellungen gemacht werden:

1. Vom Typ 1 Stamm (SM) genugten manchmal ■ auf Dulbeccoplatten plaquebildende Einheiten (vermutlich gleich zwei infektiöse Einheiten) zur Erzielung einer Darminfektion bei Kindern im Schulalter. Für unter einem Monat alte Säuglinge lag die Infektionsdosis allerdings wesentlich höher. Die Versuchspersonen schieden das Virus in ihrem Stuhl für mehr oder weniger lange Zeit aus (bis zu 171 Tagen!). Alle bei denen es zu einer Darminfektion gekommen war entwickelten hohe und jahrelang nachweisbare Antikörper gegen die zur Immunisierung benutzten Virusstämme.

Neben der meist verwandten intrakutanen oder intramuskularen Virusverabreichung wurden noch verschiedenste andere Immunisierungswege verfolgt. Affen, welche nach einer intrazerebralen Virusverimpfung nicht erkrankten, erwiesen sich meist nicht als immun gegen eine Reinfektion (5, 19). Nachdem man erkannt hatte, daß sich Cynomolgen und Rhesusaffen auf intranasalem Wege infizieren lassen, wurde diese Inokulationsart in mehreren Versuchsanordnungen zu Vakzinationsstudien benutzt (20—23). Es ergab sich dabei zwar oft ein recht guter Schutzeffekt bei den so immunisierten Tieren, doch war die Zahl der während der Vakzination an Poliomyelitis erkrankenden Affen meist noch höher als nach intrakutaner oder intramuskulärer Virusverabreichung. Im übrigen liegen auch Beobachtungen vor über intraperitoneale, intrapleurale, intratestrikuläre und intravenöse Vakzinationsversuche und selbst über Virusinjektionen in die Milz der Tiere, ohne daß sich daraus ein für den Menschen praktisch irgend wie brauchbares Immunisierungsverfahren ergeben hatte (3, 9, 24—26).

Eine wirksame *Impfung von Affen*, die zunächst allein als Versuchstiere zur Verfügung standen, erwies sich so lange als schwer erreichbar, als man den intrazerebralen und intranasalen Infektionsweg für den Belastungsversuch heranziehen mußte. Es wurde jedoch schon frühzeitig erkannt, daß solche Versuche in die Irre führen konnten, da der Mensch natürlicherweise auf oralem Wege über Tropfenchen oder Schmierinfektion das Virus aufnimmt, wobei dann zwar immer eine solide Immunität zustande kommt, aber nur in Ausnahmefällen dieser Infektion eine paralytische Erkrankung im Sinne einer Poliomyelitis folgt. Im Gegensatz dazu verläuft die intrazerebrale oder intranasale experimentelle Infektion beim Affen fast immer paralytisch.

Auch die Übertragung des Lansingstammes (Typ 2) des Poliomyelitisvirus über Baumwollratten auf weiße Mäuse (27) half in dieser Frage nicht viel weiter, da wiederum nur die intrazerebrale Verimpfung ein zuverlässiger Test für den Virusnachweis und das Maß der belastbaren Immunität blieb. Allerdings war bei Mäusen und Baumwollratten das Risiko der Impfpoliomyelitis bei Benutzung parenteraler und extraneuraler Immunisierungsverfahren besonders niedrig und die erreichte Immunität nach Aussage intrazerebraler Belastungsversuche meist recht solide (15, 28—33).

Einen *ersten wichtigen Schritt* vorwärts kamen die experimentellen Studien, als man 1945 feststellte, daß sich Cynomolgen und Schimpansen in ähnlicher Weise wie der Mensch auf oralem Wege infizieren und dementsprechend auch nach der Vakzination auf Immunität prüfen lassen (34). Versuche auf oralem Wege eine belastbare Immunität zu erreichen, gehen allerdings schon auf Landsteiner (1911) zurück, doch blieb solchen Studien ein Erfolg versagt, solange man Rhesusaffen dafür verwendete, da diese Tiere gegenüber einer oral gesetzten Infektion meist refraktär sind (9, 35—37).

Jetzt gelang es Affen oral zu infizieren (34), wobei stets auch zahlreiche latente Infektionen zustande kamen, die zur Bildung hoher Immunkörper-titer gegen den infizierenden Virusstamm führten. Diese Tiere erwiesen sich gegenüber einer homologen Reinfektion als refraktär, selbst wenn die Belastungsinfektion intranasal oder intrazerebral erfolgte, sie waren aber durch heterologe Virusstämme noch ohne Schwierigkeiten zu infizieren.

Versuche mit Lebendvakzinen beim Menschen

Von besonderer Bedeutung für die noch nicht abgeschlossene Entwicklung einer beim Menschen anwendbaren Lebendvakzine waren die erst in neuester Zeit durchgeführten Studien über mehr oder weniger apathogene Varianten der Poliomyelitis.

nicht ganz einheitlich insofern als Subkulturen verschiedene Pathogenität für das Rückenmark von Cynomolgern zeigten. Allerdings konnten jetzt noch mehr gereinigte Stämme vom Typ 2 und 3 gewonnen werden, die selbst in höchsten Dosen intraspinal auf Cynomolgern verimpft keine Lähmungen mehr erzeugten. Nicht so ideal verhält sich allerdings bisher der günstigste Typ 1 Stamm, da er bei Cynomolgern intraspinal injiziert immer noch gelegentlich Lähmungen hervorrufen kann. Die Koprowski'schen Stämme erfüllten alle nicht diese strengen Kriterien.

Die bisherigen *Sabinschen Versuche* haben folgende Ergebnisse gezeitigt:

1. Nach Virusfütterung kommt es bei hohen Dosen (10^6 Gewebekultureinheiten) zu einer Vermehrung des Virus im Darm und Pharynx; bei niedrigeren Dosen (unter 10 Einheiten) findet sich fast nur noch eine Darminfektion. Klinische Zeichen einer Infektion waren bisher bei den wenigen Versuchspersonen nach oraler Virusgabe nicht beobachtet worden.
2. Die Dauer der Virusausscheidung schwankt zwischen 10 und 140 Tagen und kann bis zu einer Million Gewebekultureinheiten/g Stuhl betragen!
3. Um gelegentlich beobachtete Interferenzeffekte zwischen einzelnen Polomyelitisvirus-typen bei gleichzeitiger oraler Gabe zu verhindern, scheint eine Verabfolgung der drei Typen in wöchentlichen Abständen ratsam.
4. Eine Virämie war nach Gabe der experimentell abgeschwächten Virusstämme nicht nachweisbar; dagegen gelegentlich in geringem Umfange bei natürlicherweise vorkommenden apathogenen Stämmen.
5. Die Antikörperbildung war nicht gegen alle untersuchten Stämme gleich gut, und verschiedene Antikörpernachweisverfahren ergaben zu T. sehr unterschiedliche Testausfälle.
6. Mit Salkvakzine geimpfte Versuchspersonen zeigten nach oraler Virusverabreichung eine praktisch gleich ablaufende massive Darminfektion wie nicht-immune Individuen; dagegen kam es bei Personen, die ihre Antikörper natürlicherweise durch stille Feiung erworben hatten, nach oraler Gabe von abgeschwächten Virusstämmen oftmals nicht zu einer alimentären Infektion.

Die derzeit noch laufenden Untersuchungen von *Sabin* mit möglichst erbreimen stabilen, apathogenen Polomyelitisvarianten, die sich für eine Lebendvakzine eignen, wurden sind zweifellos von großem Interesse; doch stehen heute solche Impfstoffe praktisch noch nicht zur Verfügung, da diese erst auf Grund schrittweise aufbauender Tests und Erfahrungen weiterentwickelt werden können. Wenn es dabei auch zu Enttäuschungen kommt wie z. B. in Nordirland bei Versuchen mit den von *Koprowski* abgeschwächten Stämmen, kann dies nicht wundern (65, 66). Man wird die Gefahr, daß die Varianten ihre Apathogenität bei Passagen durch den Menschen wieder verlieren, bei der Neigung der Polomyelitisviren zur Variantenbildung sicherlich nicht unterschätzen dürfen.

Die Vorteile, die eine Lebendvakzine bei der Polomyelitis bietet, liegen aber zu sehr auf der Hand, als daß man die Weiterarbeit auf diesem Gebiet vernachlässigen dürfte. Es sind dies vor allem:

1. Orale Gabe statt der Injektion.
2. Weitgehende Kopierung der sogenannten stillen Feiung, die ja natürlicherweise den größten Teil der Menschen gegen die Polomyelitis immunisiert.
3. Diese natürlich ablaufende, wenn auch durch orale Gabe in Gang gebrachte Infektion dürfte ähnlich wie die sonstige inapparente Infektion eine lebenslange Immunität vermitteln. Allerdings sind hier naturgemäß die Erfahrungen noch zu gering und zu kurzfristig, um Endgültiges aussagen zu können.
4. Darf man vielleicht hoffen, daß der ausgedehnte Gebrauch solcher abgeschwächten Varianten die natürlicherweise vorkommenden virulenten Stämme aus zahl-

2 Bei engem Kontakt kam es durch Vakzinierter verschiedentlich zur klinisch eben falls völlig latent verlaufenden Infektion von Kontaktpersonen

3 Mit Calomel Albuminextrakt oder Diodihydroxychololn gelang es nicht die Virusausscheidung aus dem Darm wesentlich zu beeinflussen

4 Bei gleichzeitiger Applikation von Gamma Globulin 0.15 ccm/US Pfund Körper gewicht blieb die Entwicklung und Dauer der Darminfektion unbeeinflusst

5 Durch Reinfektion mit homologem Virus nach Jahren gelang eine Boosterung des Antikörpertiters wobei es erneut zur Virusausscheidung aus dem Darm kam

6 Gleichzeitige orale Verabreichung von Typ 1 und Typ 2 Viren führte vielfach zur Unterdrückung des einen Virusstamms meist des Typ 2 im Sinne einer Interferenz Dieser nachteilige Effekt ließ sich vermeiden wenn Typ 1 5 Tage vor Typ 2 verabfolgt wurde

Auf etwas anderem Wege kam auch Sabin (58—63) zu praktischen Impfversuchen mit apathogenen Virusvarianten Er untersuchte Unterschiede der Virulenz der immunogenen Qualitäten, des Wachstums auf Gewebekulturen und der Wirtsspektren bestimmter experimentell erzeugter bzw separierter Poliomyelitisvarianten Solche Varianten lassen sich gewinnen wenn man in Gewebekulturen große Virusmengen inokuliert und dann Schnellpassagen durchführt Nach einigen solchen Passagen liegen schon verschiedene Viruspopulationen vor die aber noch aus einer Mischung von Originalvirus mit Varianten bestehen Um diese Varianten in reinen Klonen weiterzuzüchten zu können gewann Sabin (50) aus Endverdünnungen eben noch auswachsende Viruspopulationen die nur noch von einzelnen oder wenigen Virusteilchen abstammten So konnten weitgehend erbefeste Varianten aller drei Poliomyelitisvirustypen isoliert werden

Im Rahmen der Entwicklung einer Lebendvakzine interessierten nun besonders die Varianten die ihre Fähigkeit Lahmungen zu erzeugen weitgehend verloren hatten Solche apathogenen Virusstämme sind nun nicht etwa nur Laboratoriumsprodukte sondern kommen auch unter natürlichen Verhältnissen vor Sabin (63) konnte zahlreiche solcher Stämme von gesunden Kindern oder Erwachsenen z T in interepidemischen Zeiten aus dem Stuhl isolieren

Die entscheidende Frage bei der Weiterentwicklung der Lebendvakzine ist die nach der Stabilität der verwendeten apathogenen Virusstämme und wie diese Apathogenität überprüft und gesichert werden kann Ausgewählt wurden vor allem Stämme die bei den sehr empfindlichen Cynomolgusaffen auch bei intraspinaler Infektion in die empfänglichsten Rückenmarkspartien nur selten noch oder keine Lahmungen mehr erzeugten Die Rückenmarkszellen von Schimpanse und Mensch sind nach Sabins Untersuchungen weniger empfänglich als die von niederen Affen wie Cynomolgen oder Rhesus Umgekehrt geht im Darmtrakt beim Menschen die Infektion am leichtesten an und in emigem Abstand folgen erst dann Schimpansen und niedere Affen

Das von den Versuchspersonen nach oraler Virusgabe ausgeschiedene Virus wurde genauestens untersucht Es ergab sich dabei zunächst immer wieder daß die intrazerebrale Pathogenität für Affen bei den verwendeten Stämmen nach Passage durch den menschlichen Darmtrakt gelegentlich wieder zum Vorschein kam Dies war allerdings nicht der Fall bei dem von Li u Schaeffer (64) abgeschwächten Stamm L Sc (Typ 1) einem in Louisiana isolierten Typ 2 Virus und bei einer im Sabinschen Laboratorium abgeschwächten Variante von Typ 3

Auch diese zunächst als optimal angesehenen Stämme erwiesen sich bei genauerer Untersuchung der Abkommlinge aus Dulbeccoplatten abgeimpfter Viruspartikel als genetisch

Chemische Inaktivierungsverfahren

Verschiedene Versuche mit Phenol führten schon bald zu der enttäuschenden Erkenntnis, daß Phenol und seine Derivate das Poliomyelitisvirus nicht ausreichend inaktivieren können. Außerdem erwiesen sich Phenolvakzinen bei Versuchstieren als nur schwache Antigene (7 80—86). Auch Glycinn (7) Chloroform (75) Gerbsäure (87) oder Kaliumchlorat (88—90) wirkten zumeist ebenfalls ungenügend inaktivierend oder die Vakzinen hatten nach solcher Behandlung keine ausreichende antigene Kraft mehr.

Von historischem Interesse ist das Ricinoleat als inaktivierender Zusatz zur Vakzine, da hiermit erstmals ein mißglückter groß angelegter Impfversuch am Menschen durchgeführt worden ist. Nach vielversprechenden Affenversuchen von McKinly u. Larson (1926) (91) führte Kolmer in den Jahren 1934—1937 damit ausgedehnte Vakzinationsstudien (93—98) an Affen und später auch an Menschen durch. Gewöhnlich wurde eine 4%ige Virussuspension mit 1% Natriumricinoleat verabreicht. Der zur Vakzineherstellung benutzte Virusstamm war das MV Virus (mixed virus) das von Flexner (92) als Mischvirus aus verschiedensten Isolationen weitergezüchtet worden war. Diese Kolmeriakine erwies sich zwar im Affenversuch bei intrazerebraler Verimpfung als lähmungserzeugend, was Kolmer aber nicht hinderte, diesen Impfstoff beim Menschen zu gebrauchen, da er — wie übrigens auch Ricers (99) — der Überzeugung war, daß komplett inaktiviertes Virus nicht mehr immunisierend wirken könne. Andererseits war er der Meinung, ohne dies aber experimentell eingehend geprüft zu haben, daß der Zusatz von Ricinoleat die Pathogenität des MV Virus für Affen herabsetze. Immerhin wurden mit dieser Vakzine durch Kolmer 183 Affen auf verschiedenen Wegen (subkutan und intrakutan) geimpft. 3 der subkutan geimpften Affen wurden im Laufe der Impfung gelähmt (98). Die Immunität der Tiere war bei intrazerebraler Belastungsinfektion sehr eindrucksvoll und selbst in der Inkubationszeit der Infektion schien die Vakzination noch einen geringen Schutzeffekt zu zeigen. Nicht so günstig waren Versuchsergebnisse anderer Autoren mit der Kolmervakzine (87 100—102). Kolmer und einer seiner Mitarbeiter impften sich zunächst selbst subkutan mit drei Injektionen von 0,5, 1,5 und 2,0 ccm in 5tägigen Abständen und machten danach einen kleinen Vorversuch an 25 Kindern (96). Da die Impfungen gut vertragen wurden, sind 1935/1936 1075 Personen verschiedenster Altersgruppen geimpft worden. 9 der geimpften Personen erkrankten nach 8 bis 31 Tagen an Poliomyelitis (103); bei 7 der 9 Impfpoliomyelitiden war der Beginn der Lähmung am geimpften Arm beobachtet worden (104). Die Impfkation wurde daraufhin gestoppt. Da die Impfungen unkontrolliert in 33 Staaten der USA durchgeführt worden waren, läßt sich über den Schutzeffekt der Kolmervakzine nichts aussagen. Es wurde aber bekannt, daß ein Poliomyelitisfall bei einem so Vakzinerten 2 Jahre später beobachtet wurde (104). Dieser mißglückte Versuch mit der Kolmervakzine, von der man wußte, daß sie noch lebendes Virus enthielt, war der Anlaß, daß man in Zukunft außerordentlich vorsichtig blieb mit Immunisierungsstudien beim Menschen.

Im gleichen Jahr, wie die Kolmervakzine wurde noch eine formalinaktivierte Vakzine von Brodie beim Menschen erprobt. In beiden Vakzinen, der von Kolmer und der von Brodie, war der MV Stamm enthalten, der sich bei späterer Testung als ein Typ-2 Virus herausstellte (105 106). Im Jahre 1935 hatte man noch keine Kenntnis von der Existenz dreier immunologisch differenter Poliomyelitisvirustypen und damit war die Zeit für die Entwicklung einer brauchbaren Poliomyelitisvirusvakzine noch nicht gekommen.

Die Formalinaktivierung, die heute praktisch bei der Salkimpfstoffherstellung Verwendung findet, wurde erstmals von Romer 1913 versucht. Er inokulierte einem Affen eine formalinbehandelte Virussuspension intrazerebral, ohne daß dieser erkrankte. Bei einer intrazerebralen Belastungsinfektion mit virulentem Virus 24 Tage später erwies sich das Tier aber nicht geschützt. Nach ebenfalls wenig erfolgversprechenden Versuchen von Abramson u. Gerber (73) widmete Brodie (86 107 108) der

reichen Ländern der Erde eliminieren könne was durch die Salkvakzination offenbar nicht gelingt da nach neuerer Erfahrung die Darminfektion davon kaum beeinflusst wird (67)

Für ein Impfprogramm der Zukunft wird möglicherweise eine Salkvakzination bis zur Erreichung eines ausreichenden Blutantikörperspiegels das Beste sein und danach unter dem Schutze dieser Antikörper eine Vakzination mit lebendem Impfstoff zur Erreichung einer langdauernden soliden Immunität (68). Jedenfalls wird man sich überlegen müssen ob man nicht die unkontrollierbare stille Fekung die möglicherweise die durch Salkimpfung erreichte Immunität aufrechterhält nicht durch eine geplante orale Nachimpfung mit Lebendimpfstoff ersetzen oder ergänzen soll

Es kann kaum einen Zweifel geben daß bei der Poliomyelitis neben der humoralen Immunität eine lokal wirksame Gewebsimmunität eine Rolle spielt. Diese scheint sich nach Sabins (63) Erfahrungen im Darm zu bilden bei der oralen Gabe von Lebendimpfstoff aber nicht nach Salkvakzineinjektionen. Bis zur Erreichung eines solchen vielleicht noch fernen Zieles einer Sukzessivimpfung mit inaktiviertem und aktivem Poliomyelitisimpfstoff wird man aber die Vorteile die schon eine alleinige Impfung nach Salk bietet so ausgiebig wie möglich ausnutzen müssen. Über die Dauer des Impfschutzes sind wir ja bei beiden Impfverfahren noch sehr ungenügend informiert da erst kurzfristige Erfahrungen vorliegen.

Versuche mit inaktivierten Vakzinen

Inaktivierung durch physikalische Verfahren

Vakzinierungsversuche mit inaktivierten Viren sind lange vor den heute gebräuchlichen Salkvakzinen durchgeführt worden wobei verschiedene physikalische oder chemische Inaktivierungsverfahren erprobt wurden.

Ein bloßes Trocknen von Virususpensionen aus Rückenmark von Affen über gebrannter Pottasche lieferte zwar eine gut immunisierende Vakzine die aber noch infektiös war (7, 69). Auch durch Gefrier-trocknung wurde nur eine Abschwächung der Virulenz aber keine volle Inaktivierung erreicht (16, 17). Schon Romer (71), Levaditi (72) und Landsteiner (35) versuchten mit wechselndem Erfolg hitzeinaktivierte Virususpensionen als Vakzinen. Im allgemeinen wurden Temperaturen zwischen 45 und 55° C für 30 Minuten zur Inaktivierung benutzt. Spätere Überprüfungen (73—76) solcher Impfstoffe ergaben daß diese Hitzeinaktivierung den größten Teil wenn nicht alle Antigenität des Virus vernichtet. Ähnliche Ergebnisse erbrachten Versuche mit Ultraviolettbestrahlung. Diese Impfstoffe hatten zwar einen Rest von antigener Kraft erhalten waren aber doch im Vergleich zu Lebendimpfstoffen nur schwache Antigene. Zu lange und zu intensive Bestrahlung zerstörte die Antigenität völlig zu kurze ließ noch lebendes Virus zurück (11, 77, 78). Auch hier war die Spanne zwischen Verlust der Infektiosität und Antigenität nur sehr klein. Immerhin sind auch in neuester Zeit neben der Formalinaktivierung Versuchsvakzinen durch UV Bestrahlung hergestellt und erfolgreich erprobt worden (235—237).

Nicht nachkontrollierte Versuche liegen über die Inaktivierung von Poliomyelitisvirususpensionen durch Ultraschallbehandlung und Elektronenbeschuß vor (78, 79).

Von diesen fünf praktisch erprobten physikalischen Inaktivierungsverfahren lieferten nur die UV Bestrahlung und der Elektronenbeschuß inaktivierte Vakzinen mit noch geringer antigener Kraft doch hatten diese Verfahren keinen wesentlichen Vorteil gegenüber chemischen Methoden.

fachster schon makroskopisch ablesbarer Weise eine quantitative Virus- und Antikörpertitration. Mit Hilfe der Gewebekultur gelang es auch bald hochgereinigte und konzentrierte Virussuspensionen zu gewinnen und brauchbare Antigene für die Komplementbindungsreaktion herzustellen. Außerdem erwies sich diese Methode zur Isolierung von Poliomyelitisviren aber auch von zahllosen anderen Viren dem Tierversuch überlegen.

Nichts lag näher als diese Methode auch zur Herstellung einer Vakzine heran zu ziehen. Salk, der ausgedehnte Erfahrungen mit Grippeimpfstoffen gesammelt hatte (128), benutzte die Gelegenheit zur Herstellung einer trivalenten Gewebekulturvakzine der Poliomyelitisviren, die er zunächst erfolgreich an Affen erprobte (129), bevor er dazu überging, freiwillige Versuchspersonen zu impfen (126/127). Verwendet wurden die Typen Mahoney (Typ 1), MEF (Typ 2) und Saukett (Typ 3), die in einem proteinfreien Medium auf Affennierenzellen gezüchtet waren. In zahlreichen Experimenten wurden von Salk die günstigsten Herstellungsbedingungen und vor allem die Charakteristik der Formalinaktivierung ermittelt (129, 130).

Herstellung und Prüfung

Die Herstellung der Salkvakzine läßt sich am einfachsten aus dem beigegebenen Schema (Abb. 1) ablesen.

Die drei Virustypen werden jeder für sich in Reinkultur auf trypsinierten Affennierenzellkulturen gezüchtet. Die Affen, deren Nieren für die Gewebekulturen Verwendung finden, müssen klinisch gesund und tuberkulosefrei sein. Sie werden nach Entnahme der Nieren pathologisch-anatomisch untersucht. Die Virustypen müssen durch Neutralisationstesten typenspezifischer Immunsereen überprüft werden. Für die Vakzine dürfen nur Virussuspensionen mit Infektionstitern 10⁶ und höher Verwendung finden. Die Inaktivierungsgeschwindigkeit nach Formalinzusatz von etwa 1:4000 ist durch mindestens 3 Meßpunkte zu überprüfen. Gewöhnlich hat innerhalb von 4–5 Tagen die Viruskonzentration 1 ID₅₀/ccm unterschritten. Die Gesamtinaktivierungszeit ist 3 bis 4mal so lang. Kurz vor und während des Inaktivierungsprozesses muß der Impfstoff durch bakterienfällende Filter filtriert werden, um evtl. grobere Konglomerate, in denen lebende Viruspartikel eingeschlossen sein könnten, zu entfernen. Die Ursubstanzen des amerikanischen Impfunglücks werden heute vielfach auf solche groben Partikel mit Viruseinschlüssen, die sich dem Formalinzugriff entzogen haben, zurückgeführt (131). Nach Abschluß der Inaktivierung wird der Formaldehyd durch Natriumbisulfit unwirksam gemacht. Danach wird eine Prüfung der monovalenten Charge auf Freisein von lebendem Virus durchgeführt, wobei gegen Ende der Inaktivierungszeit in dreitägigem Abstand je 500 ccm auf Gewebekulturen verimpft werden. In Deutschland darf im Gegensatz zu USA eine jetzt als virushaltig befundene trivalente Vakzincharge nicht mehr nachaktiviert und als Impfstoff verwendet werden.

Der Impfstoff wird ferner in Tierversuchen an Kaninchen, Mäusen und Meerschweinchen auf Freisein von Sabin-B-Virus, Choriomeningitisvirus und Tuberkelbakterien untersucht. Pilz- und Bakterienverunreinigungen werden auf verschiedenartige Nährboden ausgeschlossen. Jetzt werden die monovalenten Chargen zum trivalenten Impfstoff zu angemessenen Dosen (20 Affen intrazerebral in den Thalamus (je 10 ccm) verimpft) und diese Tiere nach 18-tägiger Beobachtungszeit getötet und histologisch nachuntersucht. Dieser Affenversuch wird in USA bei mit Cortison vorbereiteten Affen durchgeführt, da dadurch der Aussagewert dieses Testes besser werden soll (131). Von größter Bedeutung ist ferner, daß es einem Hersteller gelingt, in laufenden Serien virusfreie Impfstoffchargen zu produzieren, weil dadurch eine weitere Garantie für die gleichbleibende Impfstoffherstellung gegeben ist. Erst nach einer lückenlos virusfreien Produktion von mindestens 3 Impfstoffchargen dürfen diese in den Handel gebracht werden. Das Herstellerwerk hat alle seine Protokolle darüber

Frage der Inaktivierbarkeit des Poliomyelitisvirus durch Formalin eingehendere Studien und entschloß sich schließlich zu Vakzinationsversuchen am Menschen mit einer 10%igen Virussuspension die durch 11% Formalin bei 37° C 8—12 Stunden lang inaktiviert worden war. Im Jahre 1935 wurden 9000 Personen mit dieser Brodievakzine geimpft. 3 von ihnen erkrankten danach an Poliomyelitis. Die bei einigen Geimpften angestellten serologischen Vergleichsuntersuchungen vor und nach Vakzination ergaben \approx T widersprechende Resultate (108—110) doch wurden von den verschiedenen Untersuchern möglicherweise differente Virusstämme zur Austestung verwendet die evtl. serologisch nicht mit dem Vakzinevirus (MV = Typ 2) identisch waren.

Trotz dieses Mißerfolgs der *Brodievakzine* wurden die Inaktivierungsversuche mit Formaldehyd in der Folgezeit wohl als die aussichtsreichsten angesehen da hierüber ausgedehnte Studien vorliegen (11, 28, 29, 30, 33, 87, 100, 111—113). Nachdem man von der Existenz der drei Typen des Poliomyelitisvirus wußte wurden auf diese Weise auch trivalente Vakzinen (Typ 1 Brunhilde Typ 2 Lansing Typ 3 Leon) hergestellt (114). Dabei zeigte der verwendete Typ-3 Stamm die beste der Typ 1 Stamm aber die geringste antigene Kraft.

Die Salkvakzine

Experimentelle Grundlagen

Bis zum Jahre 1952 war eine Vakzineherstellung nur aus infiziertem zentralnervosem Gewebe möglich gewesen. Man hatte sich aus verständlichen Gründen immer wieder gescheut einen aus Gehirn oder Rückenmark von Affen oder Mäusen hergestellten Impfstoff beim Menschen parenteral zu verabreichen. Die von *Enders* u. Mitarb. 1949/1950 beschriebene bereits mit dem Nobelpreis ausgezeichnete *Entdeckung der Gewebezuchtmethoden der drei Poliomyelitisvirustypen* brachte hier die entscheidende Wendung (115—118). Die Zucht der Poliomyelitisviren auf Affennierenzellen, Affenhodenzellen, menschlichen Embryonalgeweben wie Haut, Muskel, Vorhaut, Uteringewebe, Amnion, Niere und krebsartigen Zellen wie dem HeLa Zellstamm (Epidermoidzellen eines Cervixkarzinoms) wurde in der Folgezeit in steigendem Maße verwendet und erwies sich häufig als besser und zuverlässiger als der kostspielige Affenversuch. Die cytopathogene Wirkung der Poliomyelitisviren war mit der lähmungserzeugenden beim Affen vergleichbar. Sie stellte ein Merkmal für das Viruswachstum dar. Mit dieser Methode konnten exakte quantitative Studien von Viruskonzentrationen und neutralisierenden Poliomyelitisantikörpern durchgeführt werden wobei der Hemmungseffekt eines Serums gegenüber einer bekannten Viruskonzentration in einer Verdunnungsreihe nach der Methode von *Reed* u. *Muend* (120) ermittelt wurde. Außerdem fand man rein synthetische Nährmedien (121, 122) denen man Phenolrot als Indikator für das Entstehen saurer Stoffwechselprodukte durch das Gewebewachstum zusetzte. Trat im Gewebekulturröhrchen ein Farbumschlag von Gelb nach Rot auf dann war das Gewebe gewachsen, blieb dieser aus dann war das Zellsystem durch das sich vermehrende Virus zerstört worden (*Farbumschlagtest* nach *Youngner* [123, 124]). Dieser Test erlaubte in ein

dem Prüfungsbeamten vorzulegen. Eine Wiederholung der Prüfung mit Testung der antigenen Kraft der Vakzine findet in Deutschland immer in USA in Stichproben im staatlichen Prüfinstitut statt. Einschließlich der Prüfung beim Hersteller ist für den USA Impfstoff eine Prüfung von 4,5 l pro Charge auf Gewebekulturen für Deutschland aber von 6 l vorgesehen. Außerdem findet eine chemische Prüfung auf freies Formaldehyd und Konservierungsmittel statt.

Die Prüfung auf Wirksamkeit ist in Ermangelung von Vergleichsmöglichkeiten mit Standardimpfstoffen auf einen Meerschweinchenversuch beschränkt.

Von 15 Meerschweinchen wird durch Herzpunktion Blut entnommen und ein Mischserum A hergestellt. Danach werden diese Tiere im Abstand von je 7 Tagen 3mal mit 2 ccm fertigem Impfstoff unter die Haut geimpft. 14 Tage nach der letzten Impfung wird wieder jedem Tier durch Herzpunktion eine Blutprobe entnommen und dieses Serum B mit dem Serum A in einem Neutralisationstest auf Gewebekulturen verglichen. Der Impfstoff gilt als wirksam, wenn die Titerbestimmung ergibt, daß das Serum A unverdünnt keine Neutralisation von 50 DCP₅₀ (dosis cytopathogenica media) zustande brachte, während von B mit der Serum B Verdünnung 1 : 4 beimpften Gewebekulturrohrenden mindestens 4 ohne virusbedingte cythopathogene Veränderungen bleiben. Dies bedeutet einen vierfachen Anstieg der neutralisierenden Antikörper.

In Deutschland wird den so vorgeprüften Impfstoffen unter Aufsicht des Prüfbeamten noch als Aktivator Aluminiumhydroxyd zugesetzt, bevor diese in den Handel gebracht werden. Die Gewährdauer für die Haltbarkeit und Wirksamkeit des Impfstoffes beträgt 6 Monate (192). In USA und England erfolgt die Wirksamkeitsprüfung an Affen.

Durchführung der Impfung

Auch die günstigste Applikationsart der Impfung war Gegenstand eingehender Untersuchungen von Salk (133—143). Noch im Field Trial 1954 (144) dem großen Testversuch der Salkvakzine hat man drei Impfstoffinjektionen von je 1 ccm in Abständen von 0, 1 und 11 Wochen intramuskular verabreicht. Später durchgeführte Studien über die Antikörperreaktion des Organismus auf die Vakzination zeigten, daß bei Nichtimmunen erst längere Zeit nach der 2. Impfung im Körper ein Zustand der Hyperreaktivität nachweisbar ist. Er führt bei neuer Antigenzufuhr (3. Impfung) zu einem unerwartet hohen und plötzlichen Antikörperanstieg, den man als Booster effekt bezeichnet hat (s. Abb. 2).

Dieser Boostereffekt findet sich auch regelmäßig dann, wenn man schon immune Personen mit Salkvakzine impft. Es ist demnach möglich, durch Zufuhr von inaktiviertem Virusantigen den gleichen Zustand der Hyperreaktivität zu erzeugen, wie er nach natürlicher Infektion beobachtet wird. Die effektive Immunität wird von Salk weniger auf den Antikörperbesitz als auf die Entwicklung einer Sensibilisierung des Organismus gegenüber Polomyelitisantigen zurückgeführt (145). Dadurch dürfte dieser in der Lage sein, in kürzester Zeit ausreichende Antikörper zur Verhinderung der Invasion des Virus ins Zentralnervensystem zu bilden. Die Entwicklung dieser Hyperreaktivität benötigt aber bei vor der Impfung Nichtimmunen mehrere Monate, so daß Salk auf Grund seiner Erfahrungen empfiehlt, die dritte Impfung nicht vor 7 Monaten nach der zweiten vorzunehmen. Als günstigster Impfplan gilt heute folgendes:

Erste und zweite Impfung mit je 1 ccm intramuskular oder subkutan möglichst in der polomyelitisfreien Zeit im Winter und Frühjahr, wobei zwischen erster und

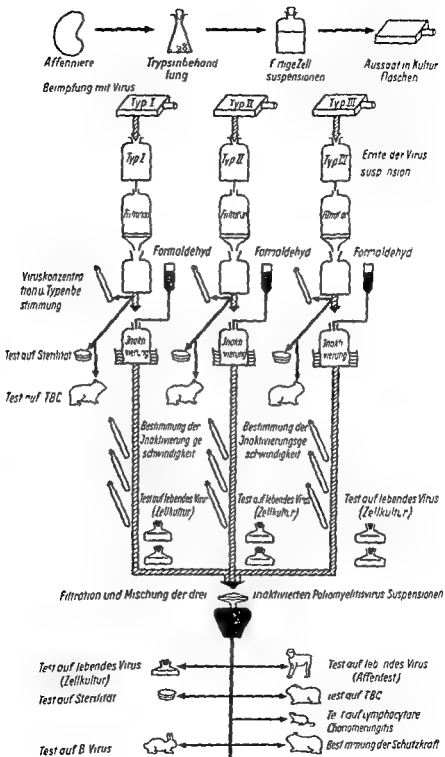


Abb 1 Schema der Herstellung der Salkvakzine

Berichtes und Außerachtlassung der grundlegenden Regel der Statistik daß nur Vergleichbares verglichen werden darf (152—155) Diese Kritik wurde daher von mehreren Autoren als nicht haltbar zurückgewiesen (156—159)

Plan des Versuches

Zunächst wurden die Gebiete in USA ermittelt in denen auf Grund der Durchschnittsmorbidität der fünf vorliegenden Jahre mit einem erhöhten Befall an Poliomyelitis gerechnet werden mußte Ebenso wurden die Altersklassen zum Versuch herangezogen welche die höchste Morbidität an paralytischer Poliomyelitis aufwiesen Dies waren die 6 bis 9jährigen Schulkinder Es wurde nach 2 verschiedenen Plänen untersucht 1 Nach Beobachtungsgebieten und 2 nach Placebogebieten

1 *Beobachtungsgebiete* In diesen Gebieten mit zusammen 1080680 Schulkindern des 1—3 Schuljahres wurden die Impfungen nur bei den Kindern der 2. Klasse durchgeführt während die Erst- und Drittklässler als Kontrollen dienten Dieser Plan hatte den Nachteil daß es ohne weiteres erkennbar war wer die Impfung erhalten hatte so daß bei der Nachbeobachtung vorkommender Erkrankungsfälle sich unbeabsichtigte Beobachtungsfehler einschleichen konnten Außerdem war die Kontrollgruppe keineswegs in jeder Hinsicht mit den Geimpften gleichzusetzen denn geimpft wurden ja nur die Kinder deren Eltern die Impfung erlaubt hatten und diese stammten durchschnittlich aus sozial gehobeneren Familien während als Kontrollen wahllos alle Erst- und Drittklässler dienten

2 *Placebogebiete* Um in jeder Hinsicht identische Kontrollen zu den Geimpften zu bekommen wurden weitere Gebiete mit zusammen 791236 Kindern des 1—3 Schuljahres ausgewählt in denen die Hälfte der Kinder deren Eltern die Teilnahme erlaubten vakzinisiert die andere Hälfte scheinvakzinisiert wurden Von 2/4 der am Field Trial teilnehmenden Kindern wurden Blutproben vor der Impfung und 2 Wochen nach der dritten Impfung entnommen und in 24 Viruslaboratorien nach einheitlichen Testmethoden ausgewertet Impfstoff und Placebosubstanz glichen sich in Farbe und Aussehen völlig und keiner der Impfarzte wußte was er jeweils verimpfte Die den Impfarzten gehefteten Packungen enthielten je 3 Ampullen Impfstoff und 3 Ampullen Placebosubstanz Sie wurden in den Klassen und Schulen alternierend bei den Impfwilligen verimpft Auch die Laboratorien welche die Serumproben auswerten arbeiteten völlig blind da die Serien nur mit einer Nummer gekennzeichnet waren und die Auswertung dann zentral an einem eigens dafür eingerichteten Auswertungszentrum an der Staatsuniversität in Ann Arbor (Michigan) erfolgte Die Geimpften und Scheingeimpften sind demnach das eigentlich statistisch einwandfrei auswertbare Untersuchungsgut das in jeder Hinsicht (Alter Schulklasse Wohnort Lebensstandard, Durchleuchtung Zahl der verabreichten Injektionen) vergleichbar war Die Impfperiode erstreckte sich vom 28 April bis zum 15 Juni 1954 die nachfolgende Beobachtungszeit vom 15 Juni bis 31 Dezember 1954 Jedes in dieser Zeit an Poliomyelitis oder einem ähnlichen Leiden erkrankte Kind wurde virologisch und serologisch genau untersucht und mehrere klinische Kontrollen durch geschulte Physiotherapeuten nach einem Punktsystem durchgeführt um den Grad der Lähmung möglichst genau festzulegen

Ergebnisse

Am 12 April 1955 dem 10 Todestag von Präsident Roosevelt wurde das Ergebnis des Field Trial bekanntgegeben Zunächst ergab sich aus den Beobachtungen während der Impfperiode bis zu 9 Wochen nach Beginn der ersten Impfung keinerlei Anhalt daß durch die Vakzination Impfpoliomyelitis ausgelöst worden ist Die Zahl der Poliomyelitisfälle in dieser Zeit war bei den rund 200000 Geimpften und eben

zweiter Impfung 4–6 Wochen Zwischenraum bleiben sollten. Die dritte Nachimpfung kann dann im November oder Dezember desselben Jahres nach Abklingen der Poliomyelitissaison erfolgen.

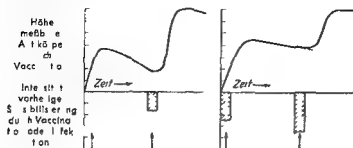


Abb. 2 Boostereffekt nach Salkvakuination (nach Salk)

Schon eine einzige Impfung bedeutet aber nach Erfahrungen während einer schweren Typ 1 Epidemie in Massachusetts 1953 einen beträchtlichen Schutz von etwa 60% der bei voller Impfsreihe auf über 80% ansteigen dürfte (146–147).

In einigen Ländern, so z. B. in Dänemark, hat man sich zu einer intrakutanen Impfung entschlossen, wobei beträchtliche Impfstoffmengen eingespart werden, da man intrakutan nur etwa 0,1 ccm pro Injektion verabreicht.

Auch nach intrakutaner Impfung kommt es, wie Versuche von Salk, Gard und Ørskov (143–148–151) zeigten, zu einer guten Antikörperbildung, die aber nicht ganz der nach intramuskulärer Gabe von 1 ccm entspricht. Man wird sich daher nur dann zu einer intrakutanen Impfung entschließen, wenn man mit geringen Impfstoffmengen eine möglichst große Zahl von Personen impfen will. Die Menge des applizierten Antigens beträgt bei intrakutaner Impfung nach vollständiger Vakzination mit 3 Dosen 0,3 ccm, bei intramuskulärer Gabe aber 3 ccm. Nach Salks großen Erfahrungen hängt aber der durch die Impfung erreichbare Schutzeffekt wesentlich von der Menge des applizierten Virusantigens ab (149).

Ergebnisse der Impfung

Das Field Trial von 1954 (144)

Es kann kein Zweifel darüber sein, daß die von Roosevelt gegründete National Foundation for Infantile Paralysis durch die Bereitstellung ungeheurer Forschungsmittel die Entwicklung eines wirksamen Impfstoffes gegen die Poliomyelitis erst ermöglicht hat. Es wurden dafür 19 Millionen Dollar ausgegeben. Mit einem Kostenaufwand von rund 7,5 Millionen Dollar wurde dann im Jahre 1954 ein Großversuch mit der Salkvakzine von ihr finanziert, der als vorbildlich und in der Geschichte der Medizin einmalig bezeichnet werden muß. Die Poliomyelitis ist ja eine Infektionskrankheit mit einer sehr geringen Morbidität, die in Deutschland selbst in der schweren Epidemie 1952 nur eine Erkrankungshäufigkeit von 1:5000 erreichte. In USA liegt die Morbidität allerdings etwas höher, d. h. bei 1:3000 bis 1:4000. Um die Wirksamkeit einer Poliomyelitisvakzine statistisch beurteilen zu können, mußte daher ein Großversuch in Gebieten mit möglichst hoher Poliomyelitis morbidität angesetzt werden und dazu eigneten sich die USA besonders gut.

Dieser Großversuch hat sich der wissenschaftlich sicheren und jeder Kritik standhaltenden Methode des doppelten Blindversuchs bedient. Daher ist das Ergebnis dieses Versuchs die bisher wichtigste und zuverlässigste Erfahrungsquelle für die Beurteilung des Erfolgs der Poliomyelitisimpfung am Menschen.

Die Kritik, die an diesem Versuch durch einen sachverständigen Beirat des Bundesgesundheitsamts im Jahre 1956 geübt wurde, beruht teilweise auf ungenügendem Studium des

tan hat daß die Scheingeeimpften durch die Geimpften angesteckt und daher erhöht gefährdet gewesen waren (152—155) Dafür enthält der Francisbericht keinerlei statistisch verwendbare Argumente (156)

Eine Zusammenstellung der paralytischen Fälle in den Placebogebieten nach Schweregrad der Erkrankung ergab daß *schwere bulbospinale Erkrankungen bei den Scheingeeimpften viel häufiger* auftraten und daß von den Geimpften auch in den Beobachtungsgebieten keiner an Poliomyelitis starb während bei den Scheingeeimpften und Beobachtungskontrollen 15 Todesfälle (4 + 11) berichtet wurden

Erfolgreiche Virusisolierungen gelangen während des "Field Trials" in 63% der paralytischen Erkrankungen dagegen nur in 39,7% der aparytischen Fälle Je schwerer die Erkrankung verlief desto eher wurde auch ein Poliomyelitisvirus isoliert Trotzdem verbleibt ein Rest von 37% der paralytischen Fälle ohne Virusisolierung Fast die Hälfte dieser Lahmungskrankungen ließ sich aber noch serologisch als Poliomyelitis erkennen da ein Antikörpertiter gemessen werden konnte Der Rest war auch serologisch nicht mehr als Poliomyelitis zu klären Möglicherweise hat es sich bei einem Teil solcher Fälle gar nicht um Poliomyelitiserkrankungen gehandelt

Wegen dieser diagnostischen Unsicherheit wurden die durch Laboratoriumsversuche eindeutig geklärten Poliomyelitisfälle noch getrennt ausgewertet Bei den Placebokontrollen waren 86 Poliomyelitiserkrankungen eindeutig virologisch serologisch (mindestens 4facher Titeranstieg) geklärt worden Nur 18 Fälle waren — bei den Geimpften d h daß *Scheingeeimpfte 5mal häufiger erkrankten als Geimpfte* Die folgende Tab 2 gibt eine Aufschlüsselung dieser klinisch und virologisch serologisch geklärten Poliomyelitisfälle nach klinischen Diagnosen

Tabelle 2 (nach Tabelle 5a des F B gekürzt)

Klin. Diagnose	Gesamt	Geimpfte	Schein- geimpfte	Nicht Geimpfte	Signifikanz höhe
1. Placebogebiete zus	198	18	86	94	0,001
aparytisch	32	6	11	15	nicht
paralytisch	163	12	7	79	signifikant
Todesfälle	8	—	3	—	0,001

Eine Bestimmung des Schutzeffekts der Vakzine für die einzelnen Virustypen ergab für die Placebogebiete folgendes Bild

Tabelle 3 (nach Tabelle 6a des F B gekürzt)

Virustyp	Vakziniert	Scheinvakziniert	Nicht geimpft
Typ I	13 (8)	39 (19)	49 (14)
Typ II	—	6 (3)	9 (3)
Typ III	2 (1)	25 (1)	27 (8)

Die Zahlen in Klammern geben die Fallzahl pro 100 000 Personen

Danach kamen auf einen Geimpften der mit Typ 1 erkrankte 3 Placebofälle bei Typ 3 sogar 12 während Typ 2 nie bei einem Geimpften isoliert wurde

Aus einem Vergleich der serologischen Daten und der Virusisolierungen ergab sich daß auch Geimpfte die Antikörper besaßen in einem allerdings sehr kleinen Prozent

so vielen Scheingepfchten praktisch gleich. Es ergab sich demnach keinerlei Hinweis, daß die Vakzine während des Großversuchs noch lebendes Virus enthalten hat oder daß die Vakzinierten lebendes Virus verbreitet hatten (152—155).

Die Untersuchungen von Doppelseiten bei 9000 Kindern ergaben eindeutig, daß Antikörper gegen den Typ 1 schlechter gebildet wurden als gegen die Typen 2 und 3. Im übrigen wichen die während des „Field Trial“ verwendeten Vakzinedosen bezüglich ihrer antigenen Kraft stark voneinander ab. Dies lag z. T. am Zusatz eines quecksilberhaltigen Konservierungsmittels (Merthiolate), das bei der Lagerung die antigenen Kraft der Vakzine zerstörte und später den Vakzinen nicht mehr beigegeben wurde.

Die folgende Tabelle 1 gibt die Gesamtübersicht über das Ergebnis des Francisberichts. Der entscheidende Vergleich ist dabei der zwischen den Gepfchten und Scheingepfchten. Alle weiter angeführten Ergebnisse sind aus verschiedenen Gründen nicht vergleichbar. Sie werden im Francisbericht nur der Vollständigkeit wegen mitgeteilt.

Tabelle 1 (Nach Tabelle 2b des F. B.)

Studiengruppe	Gesamtzahl	Alle Erkrankungen		Polomyelitisfälle						Nicht Polio	
		Zahl	Rate	Zahl	Rate	paralyt. Zahl	paralyt. Rate*	aparat. Zahl	aparat. Rate	Zahl	Rate*
Alle Gebiete zus.	1 829 916	1013	55	863	47	685	37	178	10	150	8
Plazebogegebiete zus.	749 236	428	57	358	48	270	36	88	12	70	9
Vakzinierte	200 745	82	41	57	28	33	16	24	12	25	12
Plazebokontrollen	201 229	162	81	142	71	115	57	27	13	20	10
Nichtgepfchte	338 778	182	54	157	46	121	36	36	11	25	7
Teilgepfchte	8 484	2	24	2	24	1	12	1	12	—	—
Beobachtungsgebiete gesamt	1 030 680	585	54	505	47	415	38	90	8	80	7
Vakzinierte	221 998	76	34	56	25	38	17	18	8	20	9
Kontrollen											
(1 u. 3 Schuljahr)	725 173	439	61	391	54	330	46	61	8	48	6
2 Kl. nicht gepfcht	123 605	66	53	54	44	43	35	11	9	12	10
Teilgepfchte	9 904	4	40	4	40	4	40	—	—	—	—

Rate = Fallzahl auf 100 000

Nach dieser Zusammenstellung traten in den Plazebogegebieten 3,5mal soviel paralytische Fälle bei den Scheingepfchten auf als bei den Gepfchten. Von besonderem Interesse ist noch, daß bei den aparatyschen Polomyelitiden kein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen besteht. Da die klinische Diagnosestellung ohne Kenntnis des Vakzinationsstatus erfolgte, besteht kein Anlaß, diese Unterschiede durch eine künstliche Selektion zu erklären. Die ermittelten Differenzen bei den Lahmungen fallen signifikant ($P < 0,001$). Zu diesem Ergebnis kamen auch die Statistiker Koller und Brownlee trotz gewisser Kritik bei einer nochmaligen Überprüfung des Francisberichtes (159, 160). Die relativ hohe Morbidität der Scheingepfchten gegenüber den Ungepfchten kann sowohl auf eine intensivere Erfassung der Krankheitsfälle bei den impfwilligen Familien wie auch auf soziale Unterschiede zwischen den Impfwilligen und Nichtimpfwilligen zurückgeführt werden. Es besteht keinerlei Anlaß, diesen Unterschied so zu erklären, wie es der Beirat des Bundesgesundheitsamtes ge-

Eine weitere Analyse umfaßte nur die virologisch serologisch bestätigten Fälle. Wieder wurden diese Fälle in spinalparalytische und bulbospinale aufgeteilt. Die Wirksamkeit der Impfung beträgt dann für spinalparalytische 82% in Placebo-gebieten und 83% in Beobachtungsgebieten für bulbospinale 91% und 60%.

Schließlich wurde der Schutzeffekt bestimmt der gegen die einzelnen Typen des Polio-myelitisvirus ausübt wurde. Alle Fälle mit positivem Virusnachweis wurden zu dieser Auswertung herangezogen, aber serologische Daten allein nicht als ausreichend angesehen. In Placebo-gebieten ergab sich danach ein Schutz gegen Typ 1 von 68% gegen Typ 2 von 100% gegen Typ 3 von 92%. Dies entspricht der Erfahrung daß nach allen im Field Trial verwendeten Vakzinechargen Antikörper gegen Typ 1 am schlechtesten gebildet wurden. Es ist nicht möglich aus diesen Werten einen Einzelwert als Ausdruck der Wirksamkeit für die im Field Trial gewonnene Gesamterfahrung anzugeben. Auf Grund der Auswertung in den Beobachtungsgebieten mag man schließen daß die Vakzine 60—50% gegen Lahmungspolio-myelitis wirksam war 60% gegen Typ 1 70—80% gegen Typ 2 und 3. Mehr Vertrauen kann man aber zu den Zahlen haben die in den Placebo-gebieten zusammengebracht wurden. Dort kann man schätzen daß die Vakzine zu etwa 80% gegen paralytische Polio-myelitis geschützt hat d. h. sie war 60—70% wirksam gegen Typ 1 90% und mehr gegen Typ 2 und 3. Die letzteren Schätzungen wurden besser gesichert sein wenn größere Zahlen auswertbar gewesen wären.

Man hat eingewendet daß der Gesamtschutz kaum 80% sein kann wenn er gegen Typ 1 nur 60—70% ist da ja Typ 1 Infektionen sonst über 80% der natürlichen Polio-myelitisfälle ausmachen. In der Versuchszeit wurden aber nur in 57% Typ 1 13% Typ 2 und 30% Typ 3 bei den Geimpften und Kontrollen isoliert.

Tabelle 4. Schlußtafel des Francisberichts (Tabelle 10 des F. B.)

Schätzung der Wirksamkeit der Vakzine in verschiedenen Stadien der Analyse

Diagnose	Placebo-gebiete					Beobachtungsgebiete				
	Zahl der Fälle Vakzinierte	Zahl der Fälle Kontrollen	Signifikanz	% Wirksamkeit geschätzt	untere Grenze	Zahl der Fälle Vakzinierte	Zahl der Fälle Kontrollen	Signifikanz	% Wirksamkeit geschätzt	untere Grenze
I Alle Fälle (gemeldet)	82	167	0.001	49	38	76	439	0.001	44	31
Alle Polio- myelitiden	57	142	0.001	60	49	56	391	0.001	54	32
Alle paralyti- schen	33	115	0.001	2	61	35	300	0.001	61	51
Aparalytische	4	27	n. sign.	—	—	18	61	n. sign.	—	—
II Paralytisch										
spinal	23	70	0.001	60	39	20	199	0.001	68	53
bulbospinal	2	38	0.001	94	81	15	100	0.001	50	19
III Virologisch serologisch be- stätigte Fälle										
spinal	8	45	0.001	82	65	7	127	0.001	83	64
bulbospinal	11	23	0.001	91	68	9	71	0.001	60	23
IV Viruspositive Fälle										
Typ I	13	70	0.001	80	65	20	210	0.001	69	56
Typ II	13	33	0.001	68	41	14	114	0.001	61	33
Typ III	0	6	0.05	100	33	—	34	0.01	80	33
	2	25	0.001	91	72	4	62	0.001	78	47

satz an einer virologisch bestätigten Poliomyelitis erkranken konnten. Der Antikörperbesitz ist demnach keine absolute Garantie gegen eine Erkrankung, was ja auch nicht erwartet werden kann. Damit dürfen wir aber nicht mit einem 100%igen Impferfolg rechnen.

Andererseits hatten 67% der Lahmungsfälle von denen das Virus isoliert werden konnte allein gegen das homologe Virus Antikörper gebildet. Da nun 20% der vor Beginn des Field Trial untersuchten Kinder keinerlei Poliomyelitisantikörper besaßen, folgt daraus, daß 67% der Lahmungsfälle bei diesen 20% zur Beobachtung gekommen waren. Von besonderem Interesse ist aber, daß von den Vakzinieren, bei denen ein Virus isoliert werden konnte, 31% ebenfalls nur homologe Antikörper besaßen. Diese Patienten hatten demnach auf die Impfung gar keine Antikörper gebildet, was sowohl auf schlecht immunisierende Vakzinechargen wie auf ungenügende individuelle Antikörperbildung zurückgeführt werden kann. In solchen Fällen ist aber auch kein Schutz zu erwarten.

Sowohl bei leichten paralytischen Fällen wie vor allem bei aparytischen Erkrankungen wurden während des Field Trial besonders in Massachusetts und New York in hohem Prozentsatz Viren isoliert, die serologisch nicht mit den drei Poliomyelitisviren verwandt sind und gegen deren Erkrankungen die Vakzine demnach auch nicht schützen kann. Es handelt sich hierbei um die sogenannten Coxsackie und Orphan (ECHO) Viren. Wegen der Bedeutung solcher Infektionen seien kurz die Erfahrungen in Massachusetts 1954 angeführt.

Dort wurden 14 173 Kinder geimpft, 14 137 schiefgeimpft und 17 565 nicht geimpft. Unter diesen wurden 44 Erkrankungen als Poliomyelitis gemeldet. Ursprünglich waren 33 dieser 44 Fälle als aparytisch gemeldet worden. Nach Untersuchungen durch geschulte Physiotherapeuten fanden sich aber bei vielen leichte Lahmungen, und nur noch 6 blieben als aparytisch registriert. Bei 43 dieser 44 Erkrankungen wurden virologische Studien durchgeführt. Es gelang nur 3 Poliomyelitisviren vom Typ 3 bei drei schweren Lahmungsfällen nachzuweisen. Im übrigen wurden aber 31 sogenannte Orphanviren isoliert.

Zusammenfassung der anzunehmenden Wirksamkeit der Vakzine nach dem Francisbericht

Die Wirksamkeit der Vakzine, wie sie im Field Trial verwendet wurde, kann auf verschiedenen Stufen der Analyse des zur Verfügung stehenden Beobachtungsmaterials beurteilt werden. Bei den aparytischen Fällen ergab sich nur eine signifikante Differenz zwischen Vakzinieren und Kontrollen, was wohl mit darauf zurückgeführt werden kann, daß ein Großteil dieser Erkrankungen gar keine echten Poliomyelitisfälle waren. Wenn man demnach einmal die aparytischen Fälle und die als Nichtpoliomyelitis erkannten aber gemeldeten Fälle abzieht, dann ergibt sich für die Placebogebiete gegen die paralytische Form der Poliomyelitis ein Schutz von 72% in den Beobachtungsgebieten von 62%.

Da sich aus den Beobachtungen ergab, daß alle Poliomyelitiden, die als bulbo spinal klassifiziert worden waren, klinisch sicherer diagnostizierbar sind und einen höheren Prozentsatz positiver Virusisolierungen liefern, wurden die paralytischen Poliomyelitiden in zwei Gruppen getrennt: die spinalparalytischen und die bulbo spinalen. Für die Placebogebiete wurde der Schutz gegen Spinalparalysen auf 60% und bei bulbo spinalen Fällen auf 94% errechnet, ein unerwartet günstiges Ergebnis! In den Beobachtungsgebieten betrugen die entsprechenden Werte 60% und 50% (Fehler der kleinen Zahl).

Im Jahre 1955 wurden besonders eindrucksvolle Erfahrungen während einer schweren *Poliomyelitis*-epidemie in Massachusetts gesammelt die durch den Typ 1 ausgelöst worden war. Dort hatten unter dem Eindruck des Impfunglücks 98% der zu impfen den Kinder nur eine einzige Impfstoffinjektion erhalten. Die Lahmungsrate bei Geimpften betrug 94,5/100 000 bei den Nichtgeimpften 198/100 000 der Schutzeffekt der einmaligen Impfung errechnet sich danach auf 60%¹ (146). Im übrigen liegen Vergleichszahlen aus 11 weiteren Staaten der USA für 1955 vor (163) (Siehe Abb. 3).

In eindrucksvoller Weise war 1955 erstmals der Impferfolg auch in der Gesamtstatistik von USA nachweisbar. Es ergab sich, daß die Krankenhausaufnahmen, aber auch die gemeldeten *Poliomyelitis*-fälle in der Altersgruppe der zumeist Geimpften den 1 bis 9-jährigen deutlich erniedrigt waren (s. Abb. 4).

Für das Jahr 1956 wurde daraufhin eine Berechnung aufgestellt, daß bei einer 80% Durchimpfung der meist gefährdeten Altersgruppen im Jahre 1956 eine Senkung der Gesamtpoliomyelitis-morbidität auf 50% des Durchschnittswerts eintreten müsse (164). Genau dies traf auch ein (s. Abb. 5).

Es muß allerdings betont werden, daß alle diese Erfahrungen und Zusammenstellungen für sich allein statistisch den Impferfolg nicht beweisen, da es sich nicht um kontrollierte Versuche im Sinne des Placeboversuchs von 1954 handelt, daß sie aber voll im Einklang stehen mit damals gemachten Erfahrungen.

Aus anderen Ländern liegen nur spärliche Angaben über die Wirksamkeit der dort verwendeten Vakzine vor. Kanada hat in einem vorläufigen Bericht vom Sommer 1956 über eine Wirksamkeit von 85% berichtet (165—167). Dänemark, das bereits den Großteil seiner Bevölkerung bis zu 40 Jahren durchgeimpft hat, erlebte 1955 nur 7 und bis Dezember 1956 nur 22 *Poliomyelitis*-erkrankungen, hat aber noch keine amtlichen Wirksamkeitsschätzungen bekanntgegeben, da diese kleinen Zahlen noch keine statistische Auswertung zulassen (168). In England, Frankreich, Belgien, der Schweiz, Südafrika, Australien, Neuseeland, Schweden und anderen Ländern sind die Impfaktionen erst in bescheidenem Umfang durchgeführt worden oder meist auch erst vor kurzem in Gang gekommen (169—175).

Abb. 4 zeigt die Altersstatistik der Krankenhausaufnahmen an *Poliomyelitis* im Jahre 1955 im Vergleich zu den Vorjahren 1953 und 1954 in USA (nach van Riper).

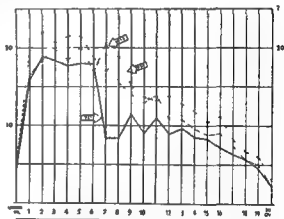


Abb. 4 Altersstatistik der Krankenhausaufnahmen an *Poliomyelitis* im Jahre 1955 im Vergleich zu den Vorjahren 1953 und 1954 in USA (nach van Riper).

Ergebnis der bisherigen Impferfahrungen. Die Lahmungsform der *Poliomyelitis* wird durch die Impfung bei Einrechnung aller, auch der nicht voll immunisierten Impf

Verdeutschung der Legenden

Admissions per 100 000 population within a.o.c. group = Krankenhausaufnahmen auf 100 000 der Bevölkerung nach Altersgruppen

under = unter over = über 1r = Jahre age = Alter

Beobachtungen über die Wirksamkeit der Salkvakzine nach dem Field Trial

Das günstige Ergebnis des Field Trial war das Startsignal für Massensimpfungen zunächst in USA aber sehr bald auch in anderen Ländern. Ende April und Anfang Mai 1955 kamen aber erste Meldungen von Impfpoliomyelitiden aus USA, die zu einer vorläufigen Suspendierung des Impfprogramms und Überprüfung der Herstellungs- und Prüfungsvorschriften der Vakzine führten. Trotz dieses Impfunglücks das 204 Opfer darunter 11 Todesfälle forderte, wurde die Impfkation in USA nur etwa 6 Wochen unterbrochen. Seither wird in USA und anderen Ländern in steigendem Umfange

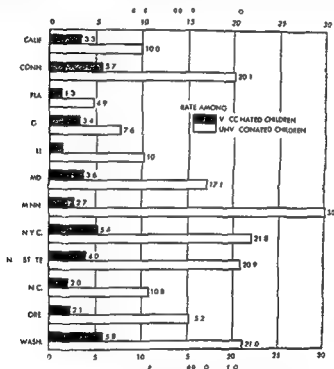


Abb. 3 Vorkommen paralytischer Poliomyelitisfälle bei Geimpften und Nichtgeimpften in 11 Staaten der USA 1955 (Poliomyelitis Surveillance Unit)

geimpft. Man rechnet heute, daß allein in USA über 100 Millionen Vakzineinjektionen bei rund 45 Millionen Menschen durchgeführt wurden, davon allein im Jahre 1956 70 Millionen (161). Nach dem Field Trial wurde zur Überwachung der nun folgenden Impfaktionen eine staatliche Poliomyelitisüberwachungskommission in Atlanta unter Leitung von Langmuir eingerichtet, die seither laufende Berichte über die Poliomyelitis-situation und die Ergebnisse der Impfkation veröffentlicht (162).

* Verdeutschung der Legenden

Rate per 100 000 population = Rate pro 100 000

rate among = Rate bei

vaccinated children = geimpfte Kinder

unvaccinated children = nichtgeimpfte Kinder

Im Jahre 1955 wurden besonders eindrucksvolle Erfahrungen während einer schweren Poliomyelitisepidemie in Massachusetts gesammelt, die durch den Typ 1 ausgelöst worden war. Dort hatten unter dem Eindruck des Impfunglücks 98% der zu impfen den Kinder nur eine einzige Impfstoffinjektion erhalten. Die Lahmungsrate bei Geimpften betrug 94,5/100 000, bei den Nichtgeimpften 199/100 000. Der Schutzeffekt der einmaligen Impfung errechnet sich danach auf 60% (146). Im übrigen liegen Vergleichszahlen aus 11 weiteren Staaten der USA für 1955 vor (163). (Siehe Abb. 3.)

In eindrucksvoller Weise war 1955 erstmals der Impferfolg auch in der Gesamtstatistik von USA nachweisbar. Es ergab sich, daß die Krankenhausaufnahmen aber auch die gemeldeten Poliomyelitisfälle in der Altersgruppe der zumeist Geimpften den 6- bis 9-jährigen deutlich erniedrigt waren (s. Abb. 4).

Für das Jahr 1956 wurde daraufhin eine Berechnung aufgestellt, daß bei einer 80% Durchimpfung der meist gefährdeten Altersgruppen im Jahre 1956 eine Senkung der Gesamtpoliomyelitis-morbidität auf 50% des Durchschnittswerts eintreten müsse (164). Genau dies traf auch ein (s. Abb. 5).

Es muß allerdings betont werden, daß alle diese Erfahrungen und Zusammenstellungen für sich allein statistisch den Impferfolg nicht beweisen, da es sich nicht um kontrollierte Versuche im Sinne des Placeboversuchs von 1954 handelt, daß sie aber voll im Einklang stehen mit damals gemachten Erfahrungen.

Aus anderen Ländern liegen nur spärliche Angaben über die Wirksamkeit der dort verwendeten Vakzine vor. Kanada hat in einem vorläufigen Bericht vom Sommer 1956 über eine Wirksamkeit von 80% berichtet (165—167). Dänemark, das bereits den Großteil seiner Bevölkerung bis zu 40 Jahren durchgeimpft hat, erlebte 1955 nur 7 und bis Dezember 1956 nur 22 Poliomyelitiserkrankungen, hat aber noch keine amtlichen Wirksamkeitsschätzungen bekanntgegeben, da diese kleinen Zahlen noch keine statistische Auswertung zulassen (168). In England, Frankreich, Belgien, der Schweiz, Südafrika, Australien, Neuseeland, Schweden und anderen Ländern sind die Impfaktionen erst in bescheidenem Umfange durchgeführt worden oder sind erst ausserst vor kurzem in Gang gekommen (169—175).

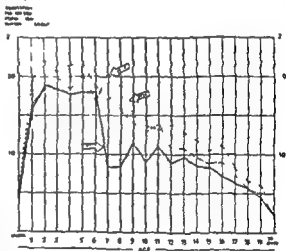


Abb. 4 Altersstatistik der Krankenhausaufnahmen an Poliomyelitis im Jahre 1955 im Vergleich zu den Vorjahren 1953 und 1954 in USA (nach van Riper)

Ergebnis der bisherigen Impferfahrungen. Die Lahmungsform der Poliomyelitis wird durch die Impfung bei Einrechnung aller auch der nicht voll immunisierten Impf

Verdeutschung der Legenden

Admissions per 100 000 population within a age group = Krankenhausaufnahmen auf 100 000 der Bevölkerung nach Altersgruppen

under = unter over = über Yr. = Jahre age = Alter

linge in etwa 80% der Fälle verbindet. Wenn Lahmungsfälle bei Geimpften auftreten, so sind sie meistens leichter Natur. Es ist bisher erst ein Todesfall an Poliomyleitis bei einem 5jährigen Kinde beobachtet worden, das die zum Erreichen eines optimalen Schutzes notwendigen drei Impfstoffdosen erhalten hat. Leider fehlt in diesem Falle sowohl eine autopsische Kontrolle des Zentralnervensystems wie eine Virusisolierung, so daß Bedenken bestehen, ob es sich wirklich um eine Poliomyleitis gehandelt hat.

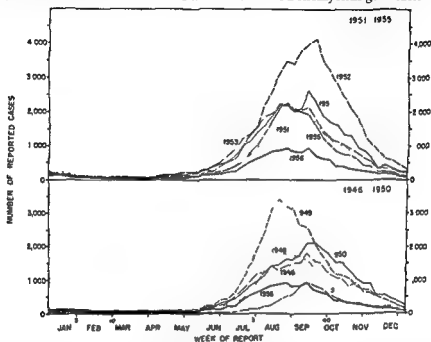


Abb. 5 Poliomyleitismorbiditätskurven in USA 1946—1956 (Poliomyelitis Surveillance Unit)*

Nach einer neueren Statistik aus USA (161) wurden bei ausreichend d. h. mit mindestens drei Impfstoffdosen Vakzinerten 188 Erkrankungen als Poliomyleitis gemeldet, von denen aber 154 d. h. 82% aparytisch verliefen und nur 34 Lahmungen zeigten. Eine Nachuntersuchung dieser 34 Lahmungsfälle ergab noch bestehende Restlahmungen bei 19. 9 dieser Patienten werden 2 Z. noch nachgeprüft und in 6 Fällen wurde festgestellt, daß sie entweder aparytisch verlaufen oder gar nicht vakzinert worden waren.

Tabelle 5 Poliomyleitiserkrankungen bei Patienten mit dreifacher Impfung

Gesamtzahl	188
Aparytisch	154
Paralytisch	34
davon mit Restlahmung	19

Bei 16 der 19 sicheren und nachgeprüften paralytischen Fälle wurden Virusuntersuchungen durchgeführt. Dabei wurde bei 7 der Typ 1 des Poliomyleitisvirus aus dem Stuhl isoliert. Bei 2 fanden sich andere Viren, darunter ein Coxsacke-4-Stamm, und bei 3 weiteren blieben die Stuhluntersuchungen negativ. Von den restlichen 4 liegen die Untersuchungsergebnisse noch nicht vor.

Verdeutschung der Legenden:
 Number of reported cases = Zahl der gemeldeten Fälle
 Week of report = Berichtswoche
 Ebenso sind die Monte entsprechend zu verdeutschen

Es ist nach allem Gesagten kein Zweifel, daß auch bei optimal vakzinieren Personen selbst solchen mit hohen Antikörpern Polio-myelitis-erkrankungen vorkommen können. d. h. der Impfschutz erreicht nicht 100%. Wir selbst haben zusammen mit Sauthoff eine Patientin nachuntersuchen können, die im Sommer 1956 an einer schweren bulbo-spinalen Polio-myelitis erkrankte, obwohl sie im Jahre 1955 2 Injektionen der damaligen Behringwerk-vakzine erhalten hatte. Es konnte ein Typ 1 des Polio-myelitis-virus isoliert werden und im Serum fanden sich hohe Antikörpertiter gegen alle drei Typen des Polio-myelitis-virus.

Bemerkenswert ist, daß spärliche Verlaufsformen der Polio-myelitis, die unter dem Bilde der akuten Meningitis in Erscheinung treten, von der Impfung nicht oder kaum beeinflußt werden.

Das Impfunglück in USA

Im April/Mai 1955 erkrankten insgesamt 204 Personen und zwar 79 Impflinge, 105 Angehörige in den Familien der Geimpften und 20 weitere Kontaktpersonen. $\frac{1}{4}$ der Fälle (158) verliefen paralytisch und 11 Todesfälle waren zu beklagen. Besonders betroffen war der Staat Idaho.

(178, 177, 181, 186). In einer amtlichen Untersuchung wurde durch den Surgeon General Schiele (178) den Ursachen des Impfunglucks nachgegangen, die in einer ungenügenden Prüfungsvorschrift gefunden wurden. Daraufhin stellte Mrs. Hobby, die Staatssekretärin im Department of Health, Education and Welfare des Public Health Service von USA ihr Amt zur Verfügung, der amerikanischen Staat übernahm die Befriedigung der Schadenersatzansprüche der Opfer des Impfunglucks. In der Folgezeit wurde mehrfach die Prüfungsvorschrift für den Impfstoff verschärft, ohne daß aber das Impfprogramm länger als 6 Wochen unterbrochen wurde (179, 180). Seither sind bei genauer Überwachung der anzuschließenden Impfungen keine sicheren Fälle von Impfpolio-myelitis mehr beobachtet worden.

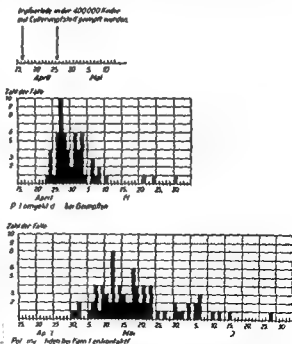


Abb. 6 Graphisch Darstellung des Impfunglucks in USA (Nach Langmuir)

stoff verschärft, ohne daß aber das Impfprogramm länger als 6 Wochen unterbrochen wurde (179, 180). Seither sind bei genauer Überwachung der anzuschließenden Impfungen keine sicheren Fälle von Impfpolio-myelitis mehr beobachtet worden.

Die damaligen Impfpoliomyelitiden zeichneten sich durch besondere epidemiologische Eigentümlichkeiten aus die sie leicht als solche erkennbar machten. Die Impflinge erkrankten gehäuft in den ersten 4—11 Tagen nach der Injektion des virushaltigen Cutterimpfstoffs die Kontaktpersonen nach 2 Inkubationszeiten. Außerdem traten die Erkrankungen im Zusammenhang mit einzelnen Impfstoffchargen gehäuft auf und es fand sich in 78% der Fälle die Lahmung zuerst am geimpften Glied. Da die meisten Impfstoffinjektionen mit Cuttervakzine am Arm vorgenommen wurden ergab sich eine Umkehr des normalen Verhältnisses der Arm zu Bein Lahmungen. Eine zeitliche Zusammenstellung des Impfungslucks findet sich in Abbildung II.

Folgen des Impfungslucks

Durch das Impfungsluck wurde eine *Überprüfung der Herstellungs und Prüfungs Vorschrift* eingeleitet. Das Kernproblem ist die einwandfreie Inaktivierung des lebenden Virus durch Formalin.

Auf die Gefahr daß durch die Formalineinwirkung die oft zu einer sichtbaren Trübung der Virussuspension führt, grobere Eiweißkonglomerate gebildet werden in denen Viruspartikel überleben können wurde schon hingewiesen (179). Daher wird jetzt kurz vor und während des Inaktivierungsprozesses eine Filtration durchgeführt. Die Annahme von Salk (129) daß der Inaktivierungsprozeß einer Reaktion erster Ordnung entspricht d. h. eine gerade Linie bildet wenn der Logarithmus der Viruskonzentration gegen die Zeit aufgetragen wird konnte nicht von allen Nachforschern bestätigt werden. Gard (181, 182) der allerdings unter etwas anderen Bedingungen inaktiviert als Salk fand daß der Inaktivierungsverlauf einer Exponentialfunktion der Formel $\log y = a - c \log t$ folgt wenn y die bleibende Virusaktivität a und c Konstanten und t die Inaktivierungszeit bezeichnen. Seine Inaktivierungskurven verlaufen asymptotisch zur Zeitachse. Die Gard'sche Beobachtung konnte von zahlreichen Nachforschern nicht in gleicher Weise bestätigt werden. Die Schwierigkeit der exakten Untersuchung des Inaktivierungsverlaufs besteht in der praktischen Unmöglichkeit weit in den Bereich unterhalb von einer dosis cytopathogenica media pro cem zu untersuchen zu können da jetzt die Untersuchungsmenge logarithmisch gesteigert werden muß. Es besteht heute aber kaum ein Zweifel daß von Magnus und Haas recht haben wenn sie feststellen daß man aus der Inaktivierungskurve keine Sicherheit berechnen kann wie Gard dies versuchte (184, 185). Selbstverständlich wird man aber dafür sorgen daß die Bedingungen der Inaktivierung für die verschiedenen Chargen so konstant wie möglich gehalten werden um reproduzierbare Inaktivierungsverläufe zu erreichen.

Die entscheidende Bedeutung für die Sicherheit und Unschädlichkeit der Poliomyelitisimpfstoffe kommt demnach ausschließlich den abschließenden *Sicherheitsprüfungen* zu die ebenfalls nach dem Impfungsluck erheblich verschärft wurden da es mehrfach gelang aus Vakzinechargen vom Frühjahr 1955 noch lebende Poliomyelitisviren nachzuweisen (185—187) und verschiedene Hersteller Schwierigkeiten bei der Gewinnung sicher inaktivierter Vakzine hatten (188, 181, 182). Der nach dem Impfungsluck in USA herausgegebene *Scheelebericht* (178) hat zum erstenmal die Größe der in einer Sicherheitsprüfung zu untersuchenden Stichprobe in ihrer Bedeutung für die Beurteilung der Unschädlichkeit einer Impfstoffcharge erkannt. Dies gilt selbstverständlich nicht nur für die Poliomyelitisimpfstoffe sondern für alle Impfstoffe bei deren Herstellung die Abtötung lebender Bakterien oder Viren erfolgt. Wenn wir annehmen daß jedes die Inaktivierung überlebende Virusteilchen in der Lage ist einen nicht immunen Impfling zu infizieren so kann theoretisch schon ein

einzelnes Virus das vielleicht in einer Impfstoffcharge von 50 l enthalten ist möglicherweise unter den 50 000 Personen die mit dieser Vakzine geimpft werden können eine Impfpoliomyelitis verursachen. Dieses eine Virusteilchen läßt sich aber nur dann mit Sicherheit nachweisen wenn der ganze Impfstoff in der Prüfung verbraucht wird. Prüfen wir nur die halbe Menge (25 l) dann ist die Wahrscheinlichkeit daß wir dieses eine Virusteilchen finden nur 50% bei noch geringeren Prüfmengen wird sie natürlich noch geringer sein. Man weiß nichts Sicheres darüber welche Virusmenge benötigt wird um einen Menschen infizieren zu können und darf wohl auch ein einziges lebendes Virusteilchen nicht für harmlos halten. Nach schon erwähnten Untersuchungen von Koprowski (189) mit abgeschwachten Stämmen können bei Schulkindern 2 auf Dulbeccoplatten plaquebildende Einheiten zu einer Darminfektion ausreichen. Unsere Sicherheitsteste müssen daher versagen wenn es sich darum handelt einzelne Virusteilchen in großen Chargenvolumina aufzufinden. Sie gewinnen allerdings dann an Aussagewert wenn etwa 5 Teilchen pro Liter nachzuweisen sind. Die meisten Sicherheitsberechnungen basieren auf dieser Annahme. Für diesen Fall verbürgt allerdings die Prüfung von 4 l wie es die amerikanische Prüfung vorschreibt und noch mehr die von 6 l wie sie in der deutschen vorgesehen ist einen hohen Sicherheitsgrad.

Tabelle 6 Abhängigkeit der Prüfsicherheit von der Stichprobengröße (nach Haas)

Stichproben volumen ccm	Partikel n/50 000 ccm					
	1	5	10	50	100	250
100	0.998	0.99004	0.99018	0.90475	0.81857	0.60873
1000	0.98	0.9039	0.8170	0.3417	0.136	0.0084030
3000	0.94	0.73390	0.53862	0.04331	0.0020349	0.000000191411
4500	0.91	0.6403	0.3994	0.0089551	0.000080194	0.00000000057591
6000	0.88	0.57773	0.27850	0.00167546	0.000003007	0.00000000000000160916

Alle derzeit üblichen und alle auch in der Zukunft denkbaren Prüfungsmethoden können immer nur eine relative und nie eine absolute Sicherheit bieten. Allein die Tatsache daß man eben immer nur eine Stichprobe untersuchen kann macht jede Unschädlichkeitsprüfung zu einem wahrscheinlichkeitstheoretischen Problem. Es ist daher unbillig eine „absolute Sicherheit und Unschädlichkeit“ zu verlangen die eben nur dann erreichbar ist wenn man den gesamten produzierten Impfstoff in der Prüfung verbraucht (190—193 158).

Wirkungsweise der Schutzimpfung und Dauer des Impfschutzes

Das Verständnis der Wirkung der Poliomyelitischutzimpfung setzt eigentlich eine klare Einsicht in die pathogenetischen Vorgänge bei der Infektion voraus. Leider

besitzen wir eine solche noch nicht und hervorragende Forscher auf diesem Gebiete beharren noch immer mit jeweils guten Gründen auf sich stark widersprechenden Vorstellungen über die mutmaßlichen Wege auf denen sich das Virus seinen Zugang zum Zentralnervensystem bahnt (201—204). Genauere Untersuchungen über die Eintrittspforten des Virus, seine extraneuralen Vermehrungsorte und die Hodogenese der Poliomyelitisinfektion sind fast ausschließlich bei Versuchstieren, meist Affen, möglich. Man sollte sich aber immer erinnern, daß ein Rückschluß vom Tierversuch auf den Menschen nur mit Vorbehalt möglich ist. Gerade der Affenversuch hat jahrzehntelang die Poliomyelitisforschung in die Irre geleitet, als man die schon von Wickman (205) 1907 auf Grund von klinischen Beobachtungen geforderte Phase der Allgemeininfektion zu Beginn der Erkrankung leugnete und die Lehre von der Neuroprobiose experimentell unterbaut wurde. Wir werden uns demnach zu fragen haben, was uns die praktische Erfahrung mit der Schutzimpfung beim Menschen zu diesen Fragen lehrt. Hierbei müssen wir uns daran erinnern, daß zwar die Lahmungs-*poliomyelitis* durch die Impfung vermindert, daß aber die *aparatyische* Verlaufsform kaum beeinflußt wird.

Man muß hierzu allerdings bemerken, daß Medizinalstatistiken über *aparatyische* Poliomyelitiden ohne serologisch-virologische Studien nicht brauchbar sind. Es sollte bei der Veröffentlichung solcher Statistiken gleichzeitig mitgeteilt werden, daß man damit z. B. das Verhältnis der paralytischen in sehr hohem Prozentsatz sicher durch die Poliomyelitisviren bedingten Krankheitsbilder zu den in der gleichen saisonalen Häufung beobachteten abakteriellen Meningitiden bestimmen will. Dabei muß man sich bewußt sein, daß regional und zeitlich ein ganz verschiedener Prozentsatz dieser dann als *aparatyische* Poliomyelitis gemeldeten Erkrankungen wirklich durch Poliomyelitisviren verursacht wird. So konnten wir 1955 nur 42% und 1956 nur 50% der abakteriellen Meningitiden mit der Komplementbindungsreaktion als Poliomyelitis erkennen, aber 90% der paralytischen Erkrankungen in den gleichen Jahren.

In USA ist die etiologische Aufklärung solcher abakterieller ZNS-Erkrankungen durch die große Zahl der dort vorhandenen leistungsfähigen Viruslaboratorien routinemäßig möglich. Daher dürfen wir den dort gesammelten Erfahrungen unser besonderes Vertrauen schenken. Es hat sich schon während des Field Trial 1954 (144) aber auch in den beiden folgenden Jahren (161, 162) herausgestellt, daß auch die etiologisch als Poliomyelitis geklärten abakteriellen Meningitiden nicht nennenswert durch die Impfung beeinflußt werden. Dies beeinträchtigt die praktische Bedeutung der Impfung zwar wenig, da die *aparatyischen* Erkrankungen je stets gutartig verlaufen. Interessant wird diese Beobachtung aber, wenn wir uns über die Wirkungsweise der Schutzimpfung Rechnung zu geben versuchen. Sie spitzt sich in der Frage zu: Warum wird die poliomyelitisch bedingte meningeale Reizung kaum durch die Impfung beeinflußt, die paralytische Erkrankung aber sehr stark?

Man konnte annehmen, daß es sich um ein quantitatives Problem handelt, und daß die im Blut kreisenden Antikörper bei den Geimpften das Virus teilweise binden, so daß nur eine geringe Virusdosis das Zentralnervensystem erreicht. Dagegen sprechen aber experimentelle Befunde bei Virustitrationen an Tieren, die zeigen, daß bei Verimpfung von Grenzdosissen die Zahl der Erkrankungen zwar abnimmt, die Art des entstehenden Krankheitsbildes aber nicht beeinflußt wird. Noch eindrucksvoller dürfte aber die Erfahrung während des Impfungslucks sein, wo durch nur sehr schwierig nachweisbare Virusspuren in der Cuttervakzine 3/4 der danach aufgetretenen Erkrankungen paralytisch verliefen (162).

Man kann diese Beobachtung nur so deuten, daß der durch die Vakzination wirksam werdende immunologische Sperrmechanismus die Entstehung der poliomyelitischen Allgemeininfektion bis zur Entwicklung der Meningitis wenig beeinflusst, die sich daran anschließende Organerkrankung des ZNS in deren Gefolge die Paralyse auftritt, aber entscheidend hemmt. Es kann kein Zweifel sein, daß dabei der Antikörper

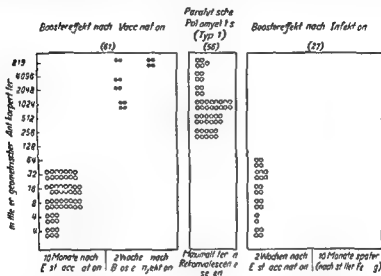


Abb 7 Antikörperreaktion nach Salkvazination und natürlicher Infektion (Nach Salk)

eine wichtige Rolle spielt. Auch der passiv übertragene Antikörper erschwert dem Virus das Vordringen ins Zentralnervensystem, obwohl unter seinem Schutz eine natürliche oder experimentelle Infektion des Darmkanals in ihrem Ablauf kaum beeinflusst wird und es zur Ausbildung einer kraftigen aktiven Immunität kommt (206). Aber Antikörperbesitz ist allein noch keine sichere Garantie gegen paralytische Erkrankung. So erkennt neuerdings Salk dem nachweisbaren Antikörper gar nicht mehr den entscheidenden Wert für den Immunitätsnachweis zu (140-145).

Als man sich um die tierexperimentelle Vorprüfung der Salkvaccine bemühte, wurde von Howe (207) die Beobachtung gemacht, daß bei mit Salkvaccine immunisierten Schimpansen nach experimenteller Nachinfektion nicht nur ein Lähmungsschutz nachweisbar war, sondern auch die Darminfektion teilweise ausblieb bzw. die Virusausscheidungszeit im Stuhl stark verkürzt wurde. Bodian (208) hat daraufhin die Vermutung ausgesprochen, daß es einmal möglich werden könnte, die Poliomyelitisviren aus einer gut durcheinander immunisierten Bevölkerung ganz zu vertreiben, wie dies ja für ganze Kontinente bei den Pocken gelang. Die praktischen Erfahrungen haben diese Annahme bisher nicht bestätigen können (63-67). Da kein Einfluß auf die Ausbreitung inapparenter Infektionen durch Vakzinierte im Vergleich zu Nichtgeimpften gefunden werden konnte, man wird sich aber fragen müssen, ob eine solche völlige Verdrängung der Poliomyelitisviren durch die Vakzination überhaupt wünschenswert wäre. Es scheint uns derzeit wichtiger, daß die latente Durchseuchung als Impfer wider Willen, den durch die Impfung einmal erreichten relativen Lähmungsschutz durch stille Feindung verstärkt. Hier könnte eine Nachimpfung mit Lebendvaccine vielleicht ihren Platz finden.

Über die Dauer des durch die Salkimpfung erreichbaren Impfschutzes zu diskutieren ist wenig sinnvoll solange keine Erfahrungen darüber vorliegen und weil wir wissen daß Geimpfte den latent durchseuchenden Infektionen ebenso ausgesetzt sind wie Nichtgeimpfte. Eines ist sicher Durch die Salkvakzine kann man einen ebenso hohen Antikorperspiegel beim Menschen erreichen wie nach natürlicher Infektion.

Komplikationen

Ganz allgemein wird bestätigt daß Impfreaktionen nach Poliomyelitischutzimpfung nur selten zur Beobachtung kommen (144 173 194 195). Selbstverständlich findet man nach Impfungen wenn sie einmal in die Millionen gehen auch Erkrankungen die nur einen zufälligen aber keinen ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung haben durften. Naturgemäß sind auch zur Frage der Schädigung durch Poliomyelitischutzimpfung die Erfahrungen aus USA am eingehendsten (161). Dort wurde besonders auf neurologische allergische und hamatologische Erkrankungen geachtet. Unter etwa 90 Millionen Impfungen wurden 15 Erkrankungen des ZNS beobachtet die innerhalb von 24 Stunden bis 24 Tagen nach der Impfung auftraten. Darunter 1 Todesfall bei dem autopsisch lediglich ein Hirnödem gefunden wurde 2 Myelitiden und 2 Enzephalitiden sowie mehrere leichte Erkrankungen wie Meningismus Fieberkrämpfe Labyrinthitis und Herpes zoster. Wegen des stark wechselnden klinischen Bildes dieser Fälle scheint zunächst kein Anlaß zu bestehen diese seltenen Ereignisse ursächlich mit der Impfung in Zusammenhang zu bringen doch wird man weiterhin sorgfältig auf das Auftreten solcher zentralnervöser Erkrankungen bei Geimpften achten müssen. Man wird zu bedenken haben daß für eine Beurteilung dieser Frage nur während des Großversuchs 1954 eine Vergleichsgruppe in den Scheingeimpften zur Verfügung stand. Damals waren bei rund 200 000 Geimpften in 9 Fällen meist leichte Erkrankungen des ZNS gesehen worden bei den Scheingeimpften 13 (144). Über eine wohl anaphylaktisch (allergisch) ausgelöste letale Landry'sche Paralyse bei einem 4½-jährigen Mädchen 2 Tage nach einer Poliomyelitischutzimpfung wurde aus der Schweiz berichtet (300).

Leichte fieberhafte Reaktionen = T mit Abgeschlagenheit Gliederschmerzen Kopfweh kommen ebenso vor wie harmlose lokale Schwellungen und Schmerzen sowie Schweregefühl im geimpften Glied. Lokale und generalisierte allergische Erkrankungen meist urtikariellen Charakters werden ebenfalls selten nach der Impfung beobachtet. Sie mögen z. T. auf dem Zusatz von Penicillin zu einigen Impfstoffchargen beruhen (196 197). Nierenerkrankungen etwa als Folge einer Sensibilisierung gegenüber Affenmerenantigenen wurden unseres Wissens nicht gesehen (198). Es ergab sich auch kein Anhalt daß hamatologische Erkrankungen z. B. durch Sensibilisierung durch den Rh Faktor auftreten. Diesbezügliche serologische Studien mit empfindlichsten Testmethoden bei mehrfach Geimpften zeigten keine Spur von Rh Antigenen in der Salkvakzine oder von Sensibilisierung von Versuchspersonen durch die Vakzine (199 200).

Im Rahmen der Besprechung von Impfkomplikationen wird noch über die neuesten Beobachtungen aus USA zu berichten sein die der Frage des Vorkommens von Impfpoliomyelitiden nach dem Impfunglück gewidmet waren. Im Jahre 1956 wurden in USA 70 Millionen Impfungen während des ganzen Jahres also auch in der Poliomyelitisaison durchgeführt. Innerhalb von 30 Tagen nach der Impfung wurden 500 Poliomyelitisfälle beobachtet von denen 229 paralytisch verliefen. In diese Zahl sind

die Fälle der Chicagoer Epidemie nicht mit eingerechnet. Eine Aufschlüsselung dieser Lahmungsfälle nach verabreichten Vakzinechargen ergab keinen Anhalt, daß auf einzelne Chargen eine auffallende Häufung solcher Erkrankungen fiel. 53% der Fälle waren in den ersten 1—15 Tagen und 47% in der Zeit von 15—30 Tagen nach der Impfung aufgetreten, während im Gegensatz dazu 88% der Cutterimpfungslahmungsfälle in den ersten 4—11 Tagen beobachtet worden waren. Unter den 229 Lahmungsfällen hatten 186 Spinalparalysen. Von diesen war bei 150 der Injektionsort der Vakzine bekannt. 31 dieser Poliomyelitiserkrankungen zeigten den Lahmungsbeginn entweder im geimpften oder kontralateralen Glied. Von diesen 31 trat die Lahmung in 21 Fällen (68%) nur im geimpften Glied in Erscheinung, während sie in nur 6 Fällen allein im kontralateralen Glied beobachtet wurde. In 4 Fällen waren beide Gliedmaßen gleichzeitig erkrankt. Diese 21 auf das Vorliegen einer Impfpoliomyelitis verdächtigen Fälle verteilten sich auf 19 verschiedene Vakzinechargen verschiedener Firmen. Vergleichsweise wurde eine Gruppe von 905 Erkrankungsfällen untersucht, deren Beginn später als 30 Tage nach der Impfstoffinjektion lag, und auch hier fanden sich 13 mit Erkrankungsbeginn im injizierten Glied und nur 6 mit ersten Lahmungen im kontralateralen Glied, d. h. auch in dieser Gruppe waren mehr Lahmungen am geimpften Glied aufgetreten, obwohl das Intervall zur Impfung zum größten Teil über 60 Tage betrug. Es kann nicht sicher geschlossen werden, daß es sich wirklich um vereinzelte Impfpoliomyelitiden gehandelt hat. Sollte es sich aber in einzelnen Fällen doch um echte Impfpoliomyelitiden gehandelt haben, dann hat die Vakzine weniger als einmal unter einer Million Impfungen einen solchen Fall verursacht.

Es könnte sich aber ebensogut auch nur um einen provozierenden Effekt der Impfung auf eine schon natürlicherweise erworbene Infektion handeln, wie dies von der Diphtherie- und Keuchhustenschutzimpfung schon lang bekannt ist (214—217). Wir müssen, wie wir sehen konnten, trotz der vielen Millionen Impfungen, die bereits durchgeführt wurden, noch weitere Erfahrungen abwarten, um diese wichtige Frage klären zu können. Falls es sich überhaupt um Impfpoliomyelitiden gehandelt hat, treten sie zahlenmäßig so extrem selten in Erscheinung, daß der tatsächliche Effekt der Impfung, nämlich die Verhütung von 75 bis 80% der paralytischen Fälle, davon in keiner Weise beeinträchtigt wird.

Indikation und Gegenindikation

Indikation

Die bevorzugt zu impfenden Altersklassen ergeben sich aus der Altersstatistik der Poliomyelitis morbidität der einzelnen Länder. Für das Bundesgebiet Deutschland liegt eine solche Aufstellung vom Bundesgesundheitsamt für 1954 (209) vor (siehe Abbildung 8).

Es ist keineswegs nötig, wenngleich aufschlußreich, die kostspieligen Untersuchungen über das Vorkommen neutralisierender Antikörper in verschiedenen Altersstufen durchzuführen. Für Deutschland haben wir aber auch schon solche Unterlagen (210 bis 212) (s. Abb. 9).

Es ist wohl selbstverständlich, daß man die Impfung in den gefährdetsten Altersklassen beginnen wird. Für Deutschland sind das die III bis 3-jährigen. Da bei uns die Poliomyelitis aber ebenso wie in anderen Ländern bei älteren Kindern und vor allem bei jugendlichen Erwachsenen klinisch schwerer verläuft und mehr Todesopfer

fordert sollte man sobald wie möglich auch diese Personenkreise in ein Impfprogramm mit einbeziehen. Erst wenn einmal die ganze Bevölkerung gut durchimmunisiert ist, wird die Impfung am vorteilhaftesten im Säuglingsalter beginnend mit dem 4 Lebensmonat erfolgen.

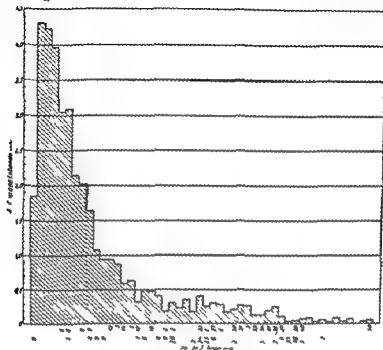


Abb. 8 Altersstatistik der Poliomyelitis morbidität für das Bundesgebiet 1954 (nach Anders)

Impfung von Antikörpertägern

Personen jeder Altersstufe können nach dem angegebenen Impfplan (s. Abschnitt über Durchführung der Impfung) immunisiert werden. Da die Poliomyelitis zweimal beim gleichen Patienten vorkommen kann, weil es verschiedene Virustypen gibt, sollte man nicht zögern, selbst Personen, die schon einmal eine sichere oder fragliche Poliomyelitis durchgemacht, zu impfen. Steht durch Voruntersuchungen fest, daß jemand bereits Antikörper gegen einen oder mehrere Poliomyelitisvirustypen besitzt, dann ist falls gegen alle drei Typen Immunkörper vorhanden sind, eine Impfung zwar nicht nötig, doch wird sie kaum schaden können, da die Antikörpertiter dadurch weiter gesteigert werden. Es genügt hier aber eine einzige Impfung, die als „Boosterinjektion“ wirkt. Sind nur gegen einen oder zwei Typen Antikörper vorhanden, dann wird man trotz der zweifellos bestehenden beträchtlichen Kreuzimmunität zwischen den Poliomyelitisvirustypen zu einer Impfung raten. Wegen des oft sehr schweren Verlaufs der Poliomyelitis bei jugendlichen Erwachsenen wird man die Impfung bis etwa zum 40. Lebensjahr in vollem Umfang d. h. mit drei Injektionen durchführen. Selbstverständlich kann man auch noch ältere Personen impfen, doch ist das Erkrankungsrisiko nach 40 Lebensjahren minimal. Krankenpflegepersonal von Infektionsabteilungen wird man möglichst vor Dienstantritt voll immunisieren.

Genaue Beobachtungen über die Poliomyelitsepidemiologie in verschiedensten Gebieten der Erde haben das paradox erscheinende Ergebnis gehabt daß in tropischen und subtropischen Ländern mit niederem Lebensstandard die Poliomyelitis als Krankheit kaum oder nur wenig bekannt ist obwohl alle drei Virustypen stark verbreitet sind und die Menschen sich schon in frühester Jugend damit infizieren (213). Bei diesen Bevölkerungen kommt es zu einem raschen Übergang der diaplazentar von der Mutter übertragenen passiven Immunität in einen aktiven durch stille Feiung erworbenen Schutz.

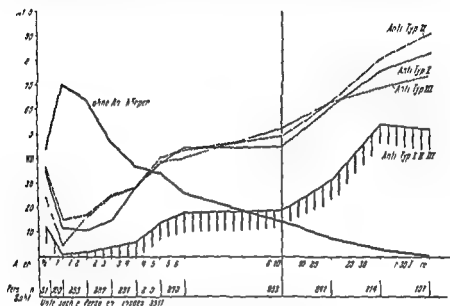


Abb. II Neutralisierende Antikörper gegen die drei Poliomyelitisvirustypen in Niedersachsen (nach Wohlrab und Hopken)

Wir sollten mit der Poliomyelitischutzimpfung, dasselbe zu erreichen suchen, was die Natur unter den primitiven Lebensbedingungen der Tropen erreicht: die künstlich durch die Impfung gesetzte Frühimmunsierung, die dann evtl. durch nachfolgende natürliche Reinfektionen im Laufe des Lebens verstärkt wird. Um dieses Ziel zu erreichen, mußten Massensimpfungen durchgeführt werden, denen man in Deutschland allerdings von amtlicher Seite entgegengetreten ist (152–155).

Gegenindikationen

Gegenindikationen wider die Impfung dürften fieberhafte Erkrankungen, Vorkommen von Poliomyelitiserkrankungen in der Familie des zu Impfenden und eine weniger als 4 Wochen zurückliegende Pocken-, Diphtherie- oder Keuchhustenschutzimpfung sein. In Epidemiezeiten sollte man Impfungen möglichst vermeiden, weil dadurch unübersichtliche Verhältnisse eintreten könnten, daß Kinder im Inkubationsstadium der Poliomyelitisinfektion geimpft werden. Bis zum Eintritt des Lähmungsschutzes nach der Impfung vergehen 14 Tage bis 3 Wochen. Es läßt sich dann nicht übersehen, ob hier eine natürlicherweise erworbene oder eine Impfpoliomyelitis vorliegt. Dies sollte man in Deutschland unter den gegebenen Verhältnissen besonders beachten. In USA

aber auch in Frankreich und anderen Ländern hat man diese Bedenken fallenlassen und in Epidemien gempft. Allerdings ließ sich bisher nicht eindeutig übersehen in welcher Weise die Epidemie (z. B. in Chicago 1956 [161] und Hawaii 1955 [218]) durch die Impfkation beeinflusst wurde.

Die Entwicklung der Poliomyelitischutzimpfung in Deutschland

Über die Entwicklung der Poliomyelitischutzimpfung in Deutschland zu berichten ist eine undankbare Aufgabe, denn nach hoffnungsvollem Beginn in dem Deutschland mit an der Spitze der europäischen Nationen stand, kam es zu einer Impfstoffsperrung, die 1½ Jahre lang die Impfstoffproduktion verbanderte. Schon 1954 als in USA der Großversuch zur Prüfung der Salkvakzine lief, hatte Haas in den Behringwerken mit der Herstellung eines deutschen Poliomyelitisimpfstoffes nach Salk begonnen, dem Aluminiumhydroxyd als Adjuvans beigegeben wurde. Aluminiumhydroxyd hat nach Tierversuchen einen günstigen Effekt auf die erreichbare Immunität (219–220) (s. auch Abb. 10).

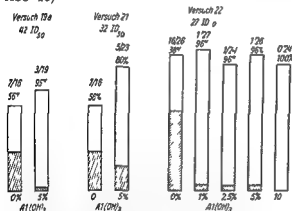


Abb. 10 Einfluß des Aluminiumhydroxyds auf die effektive Mause Immunität (nach Haas, Dostal u. Sauthoff).

■ Nach Belastungsinfektion verstorbene Tiere
□ überlebende Tiere

Auch eine neutralisierende Eigenschaft des Aluminiumhydroxyds auf das Poliomyelitisvirus wurde von alteren Autoren schon beschrieben (221 bis 223). Da dieses Adjuvans dem deutschen Impfstoff aus prüfungstechnischen Gründen erst nach der Sicherheits- und Unschadlichkeitsprüfung zugesetzt wird, stellt es einen wertvollen zusätzlichen Sicherheitsfaktor des fertigen Impfstoffes dar (291).

In den Viruslaboratorien des Hygieneinstituts Düsseldorf, der Freiburger Kinderklinik und dem Institut zur Erforschung der spinalen Kinderlähmung in Hamburg durchgeführt und in kleinem Rahmen Versuchsimpfungen vorgenommen. Am 28. 3. 1955 setzte dann das Hessische Ministerium des Innern Vorläufige Vorschriften für die staatliche Prüfung von Poliomyelitisimpfstoffen in Kraft und im Mai 1955 wurde schon der erste vom Paul Ehrlich Institut staatlich geprüfte Impfstoff freigegeben. Mit diesem Impfstoff wurden wohl einige 10 000 Personen gempft (224). Die Verträglichkeit des Impfstoffes war gut (194). Auch nach Reinjektionen bis 5 Monate nach der Erstimpfung wurden keine allergischen Phänomene gesehen (195). Impfpoliomyelitiden traten nicht auf. Der Nachweis der Wirksamkeit wurde außer durch die Prüfung im Meerschweinchenversuch durch Kontrolle der Antikörperreaktionen zahlreicher Impflinge vor und nach Impfung erbracht (225–229, 195).

Über eine angeblich durch virushaltigen Impfstoff der Behringwerke verursachte Ansteckung hat Mauerhofer (230) berichtet. Danach soll durch ein Ende Januar und Mitte Februar 1955 ge-

impftes Kind eine Kindergartenepidemie im Juni des gleichen Jahres ausgelöst worden sein eine Annahme die man wohl mit Recht als in höchstem Grade unwahrscheinlich bezeichnen darf zumal sie durch keinerlei virologisch-serologische Studien belegt ist Die praktische Erprobung dieses Impfstoffes beim Menschen hatte sonst zu keinerlei Beanstandungen geführt

Ende Mai 1955 wurde der Impfstoff der Behringwerke wieder behördlich gesperrt und eingezogen weil in dem Hamburger Institut zur Erforschung der Kinderlähmung 3 Vervet Affen die mit einer der staatlichen Kontrolle nicht unterstehenden Sonderanfertigung des Impfstoffs für Laboratoriumszwecke intrazerebral geimpft worden waren an typischer Poliomyelitis erkrankten und auch histologisch klassische Veränderungen im Rückenmark zeigten Dieser Versuch wurde in Hamburg wegen seiner Bedeutung 8 Tage später wiederholt ohne daß

jetzt bei den Affen Lähmungen auftraten oder histologisch eindeutig beurteilbare Veränderungen gefunden wurden (231) Die inkriminierte Flasche wurde dem staatlichen Prüfinstitut in Frankfurt trotz Aufforderung lei-

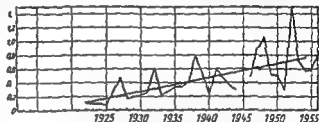


Abb. 11 Entwicklung der Poliomyelitis morbidität in Deutschland in den Jahren 1922–1956 (nach Anders)

der nicht zur Nachprüfung übergeben Das Paul Ehrlich Institut hat trotzdem eine Nachuntersuchung an weiteren Chargen dieser Sonderanfertigung und dem Impfstoff selbst durchgeföhrt und bei Tierversuchen an über 100 Affen die Hamburger Befunde nicht bestätigen können (193, 237)

Wenige Wochen vor dem Hamburger Zwischenfall waren aus USA die Nachrichten vom Impfungsglück eingetroffen Um die Situation in Deutschland zu klären wurde vom Bundesgesundheitsamt ein Gutachten angefordert an dem 7 deutsche Professoren neben Mitarbeitern des Bundesgesundheitsamtes mitwirkten und das am 28. Januar 1956 erstattet wurde Das Gutachten selbst blieb geheim doch nahm der Gutachterausschuß in Presseverlautbarungen und wissenschaftlichen Zeitschriften zu den Folgerungen dieses Gutachtens Stellung (15. bis 155) Dabei wurde u. a. folgendes festgestellt

- 1 Aus dem Francisbericht kann nicht auf einen Wirkungserfolg der amerikanischen Poliomyelitisvakzine geschlossen werden Er enthält vielmehr Hinweise daß es schon 1954 zu Impfpoliomyelitiden kam
- 2 Die amtliche amerikanische Darstellung des Impfungsglücks von 1955 ist zu optimistisch Es sind in USA 1955 zahlreiche epidemiologische Hinweise vorhanden daß das Impfungsglück kein lokal begrenztes Ereignis war
- 3 Es besteht keine Gewähr daß der Impfstoff nicht noch lebendes Virus enthält und daß Geimpften damit zu Virusausschleppung und zur Gefahr für ihre Umgebung werden
- 4 Der Mahoneystamm darf im deutschen Impfstoff nicht verwendet werden
- 5 Impfstoffchargen bei denen die Inaktivierung durch Formalin nicht in der üblichen Zeit gelung ist zu vernichten Eine Nachaktivierung darf nicht erfolgen
- 6 Massenimpfungen sind vorläufig zu verbieten
- 7 Für Einzelimpfungen die nicht verboten werden können sind besondere Sicherheitsmaßnahmen erforderlich wie ein Schulverbot für 4 Wochen Überwachung durch das Gesundheitsamt für 6 Wochen und wenn möglich Entnahme von 2 Blutproben (1) 4 bis 4 Wochen nach Impfung zur Untersuchung auf infektiöses Virus

Durch Verhandlungen kam man dann zu einer gegenüber der amerikanischen noch verschärften Prüfungsvorschrift die am 15. 8. 1956 vom Hessischen Innenministerium in Kraft gesetzt werden konnte Jetzt erst konnte die Produktion wieder anlaufen Die ersten drei Chargen des neuen deutschen Impfstoffs sind dem Prüfinstitut im Herbst und Winter 1956 übergeben worden (233, 234)

Im Jahre 1956 war in Deutschland nach den epidemiefreien Zwischenjahren 1953—1955 wie vorausgesagt erstmals wieder eine stärkere Häufung von Poliomyelitisfällen aufgetreten. Dies ergibt sich deutlich aus der vorstehenden Abb. 11, die die Poliomyelitis-morbidität in Deutschland in den Jahren 1923—1956 zeigt.

Unter dem Druck der drohenden Epidemie entschloß man sich auf sämtliche im Gutachten aufgestellten Forderungen zu verzichten. Es wurde am 12. 2. 1957 beschlossen, amerikanischen Impfstoff so rasch wie möglich aufzukaufen und zu verimpfen, obwohl dieser nicht nach den strengeren deutschen Prüfungsbestimmungen geprüft war und den Mahoney-Stamm enthält (234). Außerdem wurden Impfstoffe einer belgischen Produktion ohne weitere Prüfung eingeführt und verimpft.

Passive Immunisierung

Tierexperimentelle Erfahrungen

Die ersten Beobachtungen über eine passive Immunisierung von Affen und anschließende Belastungsinfektion reichen ebenso wie die Versuche zur aktiven Immunisierung bis in die Pionierzeit der Poliomyelitisforschung zurück. Es wurden sowohl Rekonvaleszenten-Serum von Mensch und Affen als auch Serumkonzentrate von Menschen, Affen, Pferden, Ziegen, Schafen, Eseln, Mäusen usw. verwendet wie auch Gesamtblut von Erwachsenen und schließlich zuletzt meist Gammaglobulin aus menschlichem Retroplazentarblut oder von Blutspendern.

Solche passiven Schutzversuche wurden zunächst mit intrathekaler, intralumbaler oder subduraler Serumapplikation durchgeführt; später ging man auch zu intravenöser und intramuskulärer Verabreichung über (238—248). Wiederum war die Interpretation solcher Versuche lange Zeit durch die technischen Schwierigkeiten beeinträchtigt, quantitative Aussagen über verwendete Viruskonzentrationen und Antikörperpräparate zu machen. Aber selbst nach Entwicklung besserer Meßmethoden blieben oft wegen der den natürlichen Infektionsvorgängen beim Menschen widersprechenden intrazerebralen Belastungsinfektionen die Ergebnisse solcher Experimente sehr unbefriedigend (249—251). Eindeutigere Aussagen lieferten später exaktere passive Immunisierungsstudien an Mäusen, die intraperitoneal mit menschlichem Rekonvaleszenten-Serum behandelt und intrazerebral mit geringen Dosen des mausempfindlichen Lansingstammes (Typ 2) belastet wurden (259). Solche Versuche wurden auch mit Gammaglobulinkonzentraten durchgeführt (246, 248, 253). Dabei zeigte sich, daß der höchste Schutzeffekt bei den Tieren nachweisbar war, die das Gammaglobulin 24 Stunden vor der intrazerebralen Belastungsinfektion erhalten hatten, daß aber auch noch 8 Wochen später ein wenn auch schwacher Schutz zu finden war (253, 254).

Ähnliche, nicht so klar überschaubare und sich oft widersprechende Ergebnisse zeigten auch passive Immunisierungsversuche bei denen die Belastungsinfektion intranasal (241, 244, 249, 251, 255, 256), intraperitoneal (258) oder intramuskulär (259) gesetzt wurde.

Entscheidend für die experimentelle Klärung der Bedeutung des passiv übertragenen Antikörpers für die Verhütung der Poliomyelitis waren erst in neuester Zeit durchgeführte Studien an Schimpansen und Cynomolgus, bei denen die Belastungsinfektion entsprechend den natürlichen Verhältnissen beim Menschen durch Virusfütterung erfolgte. Es gelang unter solchen Umständen mit Sicherheit, die paralytische Erkrankung und Virämie bei den mit Immunsérum oder Gammaglobulin vorbehandelten Tieren zu verhüten.

Gleichzeitig ergab sich aus diesen und späteren Studien, daß durch passiv übertragene Antikörper das Angehen einer Darminfektion praktisch kaum beeinflusst wird und daß gewöhnlich unter der Belastungsinfektion die passive Immunität in eine solide aktive Immunität überging (206 260 295). Eine gewisse Schwächung des durch die Nachinfektion entstehenden aktiven Schutzes trat nur bei sehr hohen passiv übertragenen Antikörperkonzentrationen zutage.

Es läßt sich demnach im Tierexperiment bei oraler Virusgabe mit Immunsereen und Humangammaglobulin ein passiver Schutz erreichen, der nicht mit der Entstehung einer aktiven Immunität durch Darminfektion interferiert. Bodian studierte genauer die quantitativen Verhältnisse noch schützender Serumgaben und fand, daß potente Immunsereen in Konzentrationen von 0,1 ccm/kg Körpergewicht bei Schimpansen vor einer massiven oralen Infektion schützen. Die im Blut erreichbaren Antikörperspiegel bewegen sich um etwa 10^{-2} bis 10^{-3} d. h. daß Serumverdünnungen von 1:100 und mehr noch gegen 100 paralytische Virusdosen schützen. Selbstverständlich hängt die Wirksamkeit einer Gammaglobulincharge oder eines Immunsereums ganz von seinem Gehalt an spezifischen Immunkörpern ab. *Die passiv übertragenen Antikörper sanken nach etwa 8 Tagen auf den halben Wert ab, waren noch nach 11 Wochen in Spuren nachweisbar, nach 8 Wochen aber verschwunden.* Diese Versuche sicherten erstmals experimentell den prophylaktischen Wert einer passiven Immunisierung zur Verhütung einer poliomyelitischen Lahmungskrankheit (206 260).

Kombinierte aktiv-passive Immunisierung bei Mensch und Tier

Injektionen von Mischungen von Virus und homologem Antiserum, die schon von Landsteiner, Levadits und Romer (261—263) versucht wurden, erwiesen sich als gar nicht oder viel zu wenig immunisierend im Vergleich zur getrennten Gabe von Virus und Antikörper (264—269 259). Vor allem die quantitativen Studien von Brodie (265 270) und später von Bodian (206 259 260) klärten eindeutig die Möglichkeit, gefahrlos unter dem Schutze einer Immunsereumgabe über eine künstlich gesetzte Darminfektion zu einer aktiven Immunisierung zu gelangen. Erkenntnisse, die neuerdings auch bei den Vakzinationsversuchen mit abgeschwächten Poliomyelitisviren von Koprowski (52) ausgenutzt wurden. Bei all diesen Studien ergab sich, daß man das Antikörperpräparat möglichst kurz vor oder gleichzeitig mit der Virusinfektion verabreichen mußte, um einen sicheren Effekt zu erreichen. Wenn man den Antikörper erst bei Beginn klinischer Erscheinungen applizierte, ließ sich kein kurativer Effekt nachweisen, d. h. für eine therapeutische Anwendbarkeit der Antikörperpräparate ergab sich tierexperimentell kein Anhalt (256). Dies entspricht völlig den Erfahrungen, die man mit dem Poliomyelitisrekonvaleszentenserum und den Gammaglobulinkonzentraten bei klinischer Anwendung machte (271—273).

Passive Immunisierung bei Menschen

Über die Möglichkeiten einer Immunkörperverabreichung beim Menschen konnten Tierversuche allein ebenso wenig Auskunft geben wie bei der aktiven Schutzimpfung. Es wurden daher verschiedene Anstrengungen unternommen, um sowohl den therapeutischen wie den prophylaktischen Wert einer solchen Behandlung zu ermitteln.

Daß bei der Kurzlebigkeit der wohl meist zur Gammaglobulinfraktion gehörenden Antikörper der Schutz zeitlich eng begrenzt bleiben mußte war nach allen Erfahrungen mit der Serumtherapie und Serumprophylaxe anderer Infektionskrankheiten nicht verwunderlich.

Die Halbwertszeit von Gammaglobulinen, d. h. die Zeit, in der 50% abgebaut werden, beträgt im Kleinkindalter nur etwa 21 Tage. Während man früher sicher nicht immer zum Vorteil der Patienten *Poliomyelitisrekonvaleszenten* oder Serum von Erwachsenen therapeutisch angewendet hat, haben neuere vergleichende Untersuchungen die Wertlosigkeit, ja relative Gefährlichkeit einer solchen Behandlung eindrucksvoll gezeigt (272—274). Es blieb demnach im wesentlichen übrig, den prophylaktischen Wert der Antikörpergabe zu bestimmen.

Erst ausgedehnte mit Placebokontrollen durchgeführte systematische Studien von Hammon und Mitarbeitern (275—278) im Jahre 1952 brachten im Vergleich zu früheren an kleinen Kollektiven (279—285) durchgeführten Versuchen statistisch verwertbare Unterlagen. Als Placebosubstanz dienten gleich aussehende Gelatinelosungen. Für die Untersuchungen wurden drei Gebiete ausgesucht, in denen Epidemien im Entstehen waren. Die Impfarzte verabreichten, ohne es selbst zu wissen, alternierend Gelatine und Gammaglobulin, da die Ampullen nur mit Nummern versehen waren. Es erhielten demnach ebenso viele Kinder Gelatine wie Gammaglobulin, denn die den Ärzten zur Verfügung gestellten Packungen enthielten zur Hälfte Placeboampullen. Die Injektionen wurden intramuskulär in die rechte Gesäßmuskulatur verabreicht, wobei Kinder im Gewicht bis zu 34 US Pfund 4 ccm von 35—61 Pfund 7 ccm und über 62 Pfund 11 ccm der beiden Präparate erhielten (Durchschnittsdosis 0,14 ccm/Pfd).

Tabelle 7 Vorkommen von Poliomyelitisfällen nach Gabe von Gammaglobulin bzw. Gelatine in USA (nach Hammon)

Woche nach Inokulation	Gammaglobulin Gruppe	Gelatine Gruppe
1	12	16
2	3	24
3	3	8
4	1	4
5	0	3
6	3	4
7	3	1
8	1	3
9	4	1
10	0	1
11	1	0
12	0	2
13	0	1
	31	73

Insgesamt wurden mit beiden Präparaten 54 772 Kinder der Altersgruppen 1—11 Jahre geimpft. Die vorstehende Tab. 7 zeigt das Ergebnis der Nachuntersuchung nach Vorkommen von Poliomyelitisfällen in den darauffolgenden Wochen. Es ließ sich in den beiden gleichstarken Versuchsgruppen ein statistisch signifikanter 60—70% erreichender Schutzeffekt von der 2—5. Woche nachweisen, der bis zur 8. Woche abgeklungen war.

Der relativ geringe Schutzerfolg in der ersten Woche nach der Gammaglobulingabe dürfte so zu erklären sein, daß jetzt doch noch die Kinder erkrankten, bei denen das Virus bereits ins ZNS vorgedrungen war, als man das Antikörperpräparat gab. Weiterhin fanden sich Anhaltspunkte, daß die Erkrankungen bei den Kindern, welche Gammaglobulin erhalten hatten, leichter verlaufen waren als bei den Placebokontrollen. Vor allem war dies schon in der ersten Woche deutlich nachweisbar. Als zusätzliche Vergleichsgruppe konnten zahlreiche ungeimpfte Kinder der gleichen Altersklassen und Gebiete gelten. Diese verhielten sich später hinsichtlich Erkrankungen an Poliomyelitis ebenso wie die scheinengeimpften Kinder. Die virologischen Untersuchungen bei dieser Studie ergaben, daß die Gammaglobulingruppe so weit später Lähmungen aufgetreten waren, ausschiedlich mit Typ 1 oder nicht näher identifizierten Viren, die nicht zu den drei klassischen Poliomyelitisviren gehörten, infiziert worden waren. Wenn man die Erkrankungen durch solche anderen Viren abrechnet, war der Schutzeffekt durch Gammaglobulin noch deutlicher als in der auf rein klinischen Daten beruhenden Analyse (278).

Im Sommer 1953 wurde daraufhin vom US Public Service eine noch ausgedehntere Studie unternommen, bei der aber nicht mit Placebokontrollen gearbeitet wurde. Es sollte der Einfluß von Masseneimpfungen mit Gammaglobulin in Epidemiegebieten und bei Haushaltskontakt studiert werden. In 23 verschiedenen Gebieten wurden 230 000 Kinder möglichst frühzeitig vor einem erwarteten Epidemieausbruch geimpft und danach darauf geachtet, ob die Epidemie durch diese Maßnahme irgendwie verändert worden war, ob sie verkürzt verlief, ob eine Altersverschiebung nach den nicht immunisierten Altersgruppen auftrat und die Paralyse schwere sich beeinflussen ließ. Es konnte dabei kein nennenswerter Erfolg dieser Masseneimpfung nachgewiesen werden. Auch die Zahl der durch Haushaltskontakt Erkrankten schien durch die Impfung nicht beeinflusst worden zu sein. Allerdings ist dieser unkontrollierte Versuch nicht eindeutig zu beurteilen. Er zeigte aber doch, daß man von der Anwendung des Gammaglobulins selbst bei Masseneimpfung nicht allzu viel erwarten darf (286—288). Das öffentliche Interesse an der Gammaglobulinprophylaxe (289—292) schwand nach diesem weitgehend negativen Versuchsausfall, so daß der Weg für die Durchführung des Großversuchs mit der Salkvakzine im folgenden Sommer 1954 frei war.

Immerhin wurden noch verschiedentlich in anderen Staaten gezielte Untersuchungen vorgenommen, um entstehende Epidemien durch Gammaglobulininjektionen zu beeinflussen (292—295).

Indikation und Grenzen der passiven Schutzimpfung

Es gibt zahlreiche Gründe, die eine breite Anwendung von Gammaglobulin heute als nicht mehr ratsam erscheinen lassen.

1. Wirksames Gammaglobulin kann nur aus menschlichen Blutspenden, besonders von Erwachsenen, gewonnen werden. Um 7 ccm Gammaglobulin herzustellen, die zur kurzzeitigen partiellen Immunisierung eines etwa 5jährigen Kindes ausreichen würden, benötigt man eine Blutspende von 500 ccm eines Immunen.

2. Die Herstellung von Gammaglobulin ist sehr kostspielig. Ein ccm kostet etwa 5 DM. Die Durchschnittsdosis des deutschen Gammaglobulins zum Poliomyelitisschutz beträgt 0,4 ccm/kg. Rechnet man eine Gabe von durchschnittlich 5 ccm pro Kind in den zumeist gefährdeten Altersklassen, dann sind dies pro Kind 25 — DM. Der Salkimpfstoff, der eine langandauernde und viel solidere Immunität verleiht, ist demgegenüber wesentlich billiger.

3 Eine Immunisierung hat nur kurz vor oder zum Zeitpunkt der Infektion einen Erfolg. Man hat sich ausgerechnet, daß bei schwersten Epidemien wie sie bei uns in Deutschland kaum vorkommen, durch 100—200 solcher Impfungen ein Fall verhütet wird; bei leichteren Ausbrüchen wie sie bei uns die Regel sind, ist aber die Vergeudung des kostbaren Antikörperpräparates noch wesentlich größer.

4 Ein Schutz für Haushaltskontaktpersonen kommt gewöhnlich viel zu spät, da nach einer Statistik aus dem Gammaglobulinversuch des Public Health Service von 1953 60% der Kontaktfälle schon 5 Tage nach dem ersten Fall auftreten und daher nicht mehr beeinflussbar sind. Bei weiteren 30% die nach 6—12 Tagen folgen, kann man nur noch eine Mitigierung des Verlaufs erwarten und nur bei weiteren 10% nach 13 bis 30 Tagen dürfte der volle Schutz von 60—70% wirksam werden.

5 Sinnvoll und gezielt anwendbar wäre das Gammaglobulin nur, wenn man im Voraus wüßte, wann, wo und in welchem Umfange eine Poliomyelitisepidemie sich entwickelt. Ferner, wenn ein Nichtimmuner in kurze einer Infektion ausgesetzt wird (z. B. bei Kombinationsimpfung mit abgeschwachten Poliomyelitisvirusstämmen) oder wenn jemand durch eine Poliomyelitisinfektion vorübergehend erhöht gefährdet ist. Da man wohl allgemeine Epidemieprognosen geben kann, im Detail aber die Entwicklung solcher Ausbrüche nicht vorausberechenbar ist, lohnt sich gewöhnlich die Anwendung von Gammaglobulin nicht, zumal wir heute in der Salkvakzine ein billigeres und wirksameres prophylaktisches Verfahren besitzen. Im Einzelfall wird man aber ein Kind, das z. B. in einer Poliomyelitissaison tonsillektomiert werden soll, vor der erhöhten Krankheitsgefährdung durch eine rechtzeitige Gammaglobulinprophylaxe schützen. Ebenso wird man sich bei *Laborinfektionen*, deren Termin genau bekannt ist, sofort dieser Prophylaxe bedienen.

■ Um wirksame Gammaglobulinpräparate in der Hand zu haben, sollten diese einen Mindesttiter an Poliomyelitisantikörpern besitzen, der nach *Opton* und *Mitarb.* (299) 1:400 gegen 100 DCPm betragen sollte. Für die deutschen Präparate der Behringwerke scheint dies garantiert zu sein (297—298).

Zusammenfassung

Die ersten Versuche zur aktiven Schutzimpfung gegen Kinderlähmung sind in Deutschland schon vor dem ersten Weltkrieg gemacht worden. Es bedurfte jedoch erst entscheidender methodischer Fortschritte wie der Züchtung des Virus auf Gewebekulturen und der Entwicklung einer exakten Technik der Antikörperbestimmung, bis 1952 eine einwandfreie Vakzineherstellung und Kontrolle möglich war.

Impfversuche sind mit aktiven und inaktivierten Polioviren gemacht worden. Die Versuche mit lebenden apathogenen Viren sind noch im Fluß; eine allgemeine Anwendung ist daher noch nicht möglich.

Die Inaktivierung der 3 Typen des Poliovirus erfolgt durch Formalin. Der Amerikaner Salk hat sich um die Entwicklung der aktiven Polioschutzimpfung besonders verdient gemacht. Die Salk Vakzine ist in den USA und im Ausland allein 1956 bei 70 Millionen Impfungen injiziert worden; sie unterliegt strengen staatlichen Prüfungsbestimmungen.

Die Durchführung der Impfung benötigt 3 intramuskuläre oder subkutane Injektionen zu 1 ccm (Oberschenkel Oberarm) nach folgendem Plan: Erste und zweite Impfung in vier bis sechswochigem Abstand im Frühjahr, dritte Impfung Ende des selben Jahres.

Die Indikation zur Impfung ist vorwiegend für die gefährdeten 2 bis 3jährigen Kinder zu stellen. Da die Poliomyelitis bei älteren Personen schwer verläuft, ist auch die Impfung der Schulkinder und Jugendlichen erforderlich. Wünschenswert wäre eine Durchimpfung der gesamten Bevölkerung. Als Gegenindikation werden Krankheiten und in den letzten 4 Wochen durchgeführte andere aktive Schutzimpfungen beschrieben.

Das Ergebnis der bisherigen aktiven Poliomyelitis Schutzimpfung kann nach dem amerikanischen Großversuch 1954 und den späteren Erfahrungen als günstig bezeichnet werden: die Impfung ist etwa zu 60% wirksam und praktisch unschädlich.

Für die *passive Immunisierung* gegen Poliomyelitis kommt heutzutage nur das auf Polio-Antikörper geprüfte Gammaglobulin in Frage (mindestens 0,1 ccm/kg). Die Wirkung ist auf wenige Wochen begrenzt; wenige Tage nach fraglicher Infektion bereits sehr zweifelhaft. So ist die Indikation für die passive Immunisierung mit Gammaglobulin nur in Einzelfällen gegeben: vor operativen Eingriffen (Tonsillektomie) in der Epidemiezeit bei genau bekanntem Infektionstermin (z. B. Laborninfektion) sollte sofort Gammaglobulin im oder subkutan injiziert werden. Die Schutzwirkung nach passiver Immunisierung ist unsicherer als der durch aktive Schutzimpfung erworbene Schutz.

Schrifttum

- 1 Landsteiner K & F Popper Wien klin Wschr 21 1630 1908
- 2 Romer H & K Joseph Münch med Wschr 57 563 1910
- 3 — Münch med Wschr 57 520 1910
- 4 Flexner S & P A Lewis J Am Med Assoc 54 178 1910
- 5 Zappert J R Wiesner & K Leiner Studien über die Heine Medinische Krankheit (Poliomyelitis acuta) Deutsche Leipzig 1911
- 6 Thomsen O Zentr Immunforsch 11 198 1912
- 7 Aycock W H & I R Hagan J Immunol 14 85 1927
- 8 Stewart F W & C P Rhoads J Exper Med 49 959 1929
- 9 Jungeblut C W & E L Hazen Proc Soc Exper Biol Med 28 10 1930
- 10 Flexner S J Amer Med Ass 99 1244 1932
- 11 Morgan I M II A Howe & O Bodian Amer J Hyg 40 39 1947
- 12 Morgan I M J Immunol 111 301 1949
- 13 Committee on Typing of the National Foundation for Infantile Paralysis Amer J Hyg 64 191 1951
- 14 Thompson R H & F E McKinley Proc Soc Exper Biol Med 30 916 1935
- 15 Pinto M II Amer J Hyg 48 361 1948
- 16 Pollard M Texas Rep Biol Med 9 749 1951
- 17 Morgan I M J Exper Med 80 131 1947
- 18 Ward H D Rader M M Lipton & I Freund Proc Soc Exper Biol Med 74 536 1950
- 19 Jungeblut C W J Infect Dis 58 150 1936
- 20 Jungeblut C W & E L Hazen Proc Soc Exper Biol Med 28 1004 1931
- 21 Flexner S J Exper Med 60 787 1930

- 22 Kramer S D L H Grossmann & G C Parker *Proc Soc Exper Biol Med* 36 370 1937
- 23 — *J Exper Med* 67 529 1938
- 24 Pettit A *Bull Acad med Paris* 102 312 1929
- 25 Jungeblut C W & R Thompson *Proc Soc Exper Biol Med* 27 819 1930
- 26 Brehner W H *Amer J Pathol* 7 546 1931
- 27 Armstrong C H *Publ Health Rep* 54 2302 1939
- 28 Levaditi C *Bull Acad méd Paris* 126 76 1942
- 29 — *Compt rend Soc biol Paris* 136 417 1942
- 30 Kramer S D & H A Geer *J Immunol* 50 275 1945
- 31 Weaver H M *J Pediatr* 24 88 1944
- 32 Sa Fleitas & M Jose *J Infect Dis Chicago* 81 244 1947
- 33 Schwerdt C E G W A Dick H M Hernott & H A Howe *Amer J Hyg* 53 121 1951
- 34 Howe H A & D Bodian *J Exper Med* 111 247 1945
- 35 Landsteiner K C Levaditi & M Pastia *Ann Inst Pasteur* 25 805 1911
- 36 Schultz E W *Proc Soc Exper Biol Med* 26 632 1929
- 37 Thompson R *J Exper Med* 51 777 1930
- 38 Blanc G & L A Martin *Compt rend Soc biol Paris* 144 48 1950
- 39 — *Arch Inst Pasteur Maroc* 4 19 1950
- 40 — *Bull Acad Nat méd Paris* 116 655 1952
- 41 — *Bull Acad Nat med Paris* 3 230 1953
- 42 Flexner S & P F Clark *J Amer Med Assoc* 57 1695 1911
- 43 Sabin A B & A Steigman *Amer J Hyg* 49 176 1949
- 44 Sabin A B *Internat Polio-myel Conf* 1 3 1949
- 45 Koprowski H G A Jervis & Th W Norton *Amer J Hyg* 53 108 1952
- 46 Koprowski H G A Jervis Th W Norton & D J Nelsen *Proc Soc Exper Biol Med* 77 277 1953
- 47 Koprowski H G A Jervis & Th W Norton *Arch Virusforsch* 5 413 1954
- 48 — *Pediatrics* 18 203 1954
- 49 — *Proc Soc Exper Biol Med* 86 244 1954
- 50 Koprowski H *Ann New York Acad Sc* 61 1039 1955
- 51 Koprowski H Th W Norton G A Jervis T L Nelson D L Chadwick D Nelsen & K F Meyer *J Amer Med Ass* 160 954 1956
- 52 Koprowski H *Amer J Med Sc* 232 378 1956
- 53 Koprowski H Th W Norton K Hummeler J Stokes A D Hunt & G A Jervis *J Amer Med Ass* 162 1281 1956
- 54 Roca Garcia M H Koprowski G A Jervis T W Norton T L Nelson & H R Cox *J Immunol* 77 123 1956
- 55 Mayer A W C Accorti & H R Cox *Proc Soc Exper Biol Med* 81 513 1952
- 56 Roca Garcia M G A Jervis *Ann New York Acad Sc* 61 911 1955
- 57 Roca Garcia M A W Mayer & H H Cox *Proc Soc Exper Biol Med* 61 525 1952
- 58 Sabin A H *Amer J Dis Child* 86 301 1953
- 59 Sabin A H W Hennessen & J Winsser *J Exper Med* 99 551 1954
- 60 Sabin A B *Ann New York Acad Sc* 11 924 1955
- 61 — *Ann New York Acad Sc* 61 1050 1955
- 62 — *Bruxelles Medicale* 34 1413 1954
- 63 — *J Amer Med Ass* 162 1589 1957
- 64 Li C P & Schaeffer *Proc Soc Exper Biol Med* 82 477 1953
- 65 Dane D S G W A Dick J H Connolly O D Fisher F McKneown M Briggs R Nelson & D Wilson *Brit Med J* Nr 5010 59 1957
- 66 Dick G W A D S Dane O D Fisher J H Connolly F McKneown M Briggs R Nelson & D Wilson *Brit Med J* Nr 5010 65 1957
- 67 Lipson M J F C Rotkins W A Woods *J Clin Invest* 35 722 1956
- 68 Paul J R *J Amer Med Ass* 162 1589 1957
- 69 Levaditi C & Landsteiner K *Compt rend Soc biol Paris* 150 131 1910

- 70 Faber H K, H Dong, & R Silverberg J Infect Dis III 180 1951
- 71 Römer W H Die epidemische Kinderlähmung Heine Medische Krankheit. Springer Berlin 1911
- 72 Levaditi C & V Danulesco Compt rend Soc biol Paris 73 252 1912
- 73 Abramson H L & H Gerber J Immunol Baltimore 3 435 1918
- 74 Shaughnessy H J P H Harmon & F B Gordon J Prev Med Baltimore 4 149 1930
- 75 Kolmer J A & A M Rule J Immunol Baltimore 26 505 1934
- 76 Melnick J L J Immunol Baltimore 67 219 1951
- 77 Milzer A F Oppenheimer & S O Lewinson J Immunol Baltimore 50 331 1945
- 78 Dick G W A C E Schwerdt W Huber G H Sharpless & H A. Howe Amer J Hyg 53 131 1951
- 9 Kasahara M Klin Wschr II 971 1939
- 80 Landsteiner K. & C Levaditi Ann Inst Pasteur 24 833 1910
- 81 Kraus R Wien klin Wschr III 233 1910
- 82 — Ztschr Immunforsch 9 117 1911
- 83 — Ztschr Immunforsch 69 424 1930
- 84 Flexner S & H L Amoss Exper Med 39 625 1924
- 85 Cowie D M Proc Soc Exper Biol Med 32, 632 1935
- 86 Brodie M J Immunol Baltimore 28 1 1935
- 87 Olitsky P A & H R Cox J Exper Med 63 109 1936
- 88 Contat, C & C Spycher Schweiz med Wschr 69 719 1939
- 89 Saucier J & O W Stewart Canad Med Ass J 42, 19 1940
- 90 Levinson S O & A Milzer J Infect Dis 69 171 1941
- 91 McKinley J C & W P Larson Proc Soc Exper Biol Med 24 297 1928
- 92 Flexner S J Exper Med 65 497 1937
- 93 Kolmer J A J Immunol Baltimore 32 341 1937
- 94 — Amer J Publ Health 26 126 1936
- 95 Kolmer J A & A M Rule Amer J Med Sc 188 510 1934
- 96 Kolmer J A G F Klugh & A M Rule J Amer Ass 104 456 1935
- 97 Kolmer J A. Ann Int Med 12 95 1933
- 98 Kolmer J A & A M Rule Amer J Clin Path 5 349 1935
- 99 Rivers T M Amer J Publ Health 26 136 1936
- 100 Schultz, E W & L P Gebhardt California West Med 43 111 1935
- 101 Kramer S D & L P Grossmann J Immunol Baltimore 31 193 1936
- 102 Levaditi, C C Kling & P Haber Bull Acad. med Paris 115 431 1936
- 103 Leake J P J Amer Med Ass 105 215. 1935
- 104 Rosenberg L C J Pediatr 12 507 1938
- 105 Bodian H M J Morgan & H A Howe Amer J Hyg 49 234 1949
- 106 Kessel J F & C F Pat Proc Soc Exper Biol Med 70 315 1949
- 107 Brodie M Amer J Publ Health 25 54 1935
- 108 Brodie M & W H Park J Amer Med Ass 105 1099 1935
- 109 Aycock W L & C C Hudson New England J Med 214 715 1936
- 110 Kramer S H J Immunol Baltimore 31 167 1936
- 111 Loring H S C E Schwerdt N Lawrence & J C Anderson Science 106 104 1936
- 112 Morgan J M Amer J Hyg 48 394 1948
- 113 Casals J P K Olitsky & L V Brown Proc Soc Exper Biol Med 80 731 1952
- 114 Howe H A Amer J Hyg 56 265 1952
- 115 Enders J F T H Weller & F C Robbins Science 109 85 1949
- 116 Weller T H F C Robbins & I F Enders Proc Soc Exper Biol Med 72 153 1949
- 117 Smith W M V C Chambers & C A Evans Northw Med 49 368 1950
- 118 Enders J F Polioviruses Georg Thieme Verlag Stuttgart 1956
- 119 Eyer H De Medizinische 209 1956
- 120 Reed L J & H Muench Amer J Hyg 27 497 1933
- 121 Morgan J F H J Morton & R C Parker Proc Soc Exper Biol Med 73 1 1950
- 122 Parker R Canad J Biochem Physiol 1954
- 123 Youngner J S E N Ward & J E Salk Amer J Hyg 55 291 1952

- 124 — Amer J Hyg 55 301 1952
- 125 Salk J E L J Lewis B L Bennett & J S Youngner Fed Proc 11 480 1952
- 126 Salk J E Pediatrics 12 471 1953
- 127 Salk J E B L Bennett L J Lewis N Ward & J S Youngner J Amer Med Ass 151 1081 1953
- 128 Salk J E J Amer Med Ass 151 1169 1953
- 129 Salk J E U Krech J S Youngner B L Bennett L J Lewis & P L Bazeley Amer J Publ Health 44 563 1954
- 130 Salk J E B L Bennett J S Youngner & L J Lewis Bact Proc S 102 1952
- 131 Technical committee on poliomyelitis vaccine and subcommittee on the monkey safety test Amer J Hyg 61 104 1956
- 132 Vorläufige Vorschriften für die staatliche Prüfung von Poliomyelitisimpfstoffen 7 Entwurf 2 Fassung
- 133 Salk J E Amer J Publ Health 43 1834 1953
- 134 Salk J E L J Lewis B L Bennett E W Ward U Krech J S Youngner & P L Bazeley Amer J Publ Health 45 151 1955
- 135 Salk J E Amer J Med Sc 232 369 1956
- 136 — Amer J Publ Health 46 1 1956
- 137 Salk J E P L Bazeley B L Bennett U Krech L J Lewis E Ward & J S Youngner Amer J Publ Health 44 994 1954
- 138 Salk J E The dynamics of viral and rickettsial infections The Blakiston Comp New York 1954 S 219
- 139 — Amer J Publ Health 45 285 1955
- 140 — Ann New York Acad Sc 61 1023 1955
- 141 — 3 Internat. Poliomyel Conf Sept 1954 Rome
- 142 — Amer J Publ Health 45 575 1955
- 143 — J Amer Med Ass 182 1451 1956
- 144 Evaluation of 1954 Field Trial of Poliomyelitis Vaccine Summary Report
- 145 — Amer J Publ Health 47 1 1957
- 146 Pope A S R F Feemster D Rosengarten B Hopkins B Vanadzin & E Pattison New England J Med 254 110 1956
- 147 Philbrook F R & Th Ingalls New England J Med 253 385 1956
- 148 Gard S T Wesslen A Fagraeus A Svedmyr & G Olin Arch Virusforsch 11 401 1956
- 149 Orskov A short report on polio vaccination in Denmark Assoc Europ contre la polio myelite Zurich 1955
- 150 von Magnus H Uskr Laeger 117 461 1955
- 151 von Magnus H P v Magnus J Petersen A Godtfredsen & M Ronhjaer Dansk Med Bull 2 226 1955
- 152 Eyer H H Herken F Honng H Pette G Seiffert H Traub G Weber Munch med Wschr 98 492 1956
- 153 — Munch med Wschr 98 1356 1956
- 154 Habermoll A Dtsch med Wschr 81 1422 1956
- 155 Redeker F Rede vor dem soz Arztekongress Stuttgart 1955
- 156 Vivell O Munch med Wschr 98 872 1956
- 157 Francis Th J A Napier & F M Hemphill Munch med Wschr 98 1349 1956
- 158 Haas R W Keller W Kikuth F Lunneweh H de Rudder O Vivell & A Windorfer Dtsch med Wschr 81 883 1956
- 159 Koller S Dtsch med Wschr 82 237 und 307 1957
- 160 Brownlee K. A J Amer Stat Ass 50 1005 1955
- 161 Langmuir A D & N Nathanson Poliomylitis Surveillance Unit, Atlanta Jan 1957
- 162 Langmuir A D N Nathanson & W J Hall Amer J Publ Health 46 75 1956
- 163 Anderson O L J Amer Med Ass 159 1522 1955
- 164 van Riper H E New Information for physicians on the Salk poliomyelitis vaccine Nr 3 June 1956
- 165 Lossing E H Canad J Publ Health 47 104 1956
- 166 World Health Organizat technical report, Stockholm Nr 101 Nov 1955

- 167 Taylor J A G R F Elliot & A. J Nelson *Canad. J Publ Health* 47 49 1956
- 168 von Magnus H persönliche Mitteilung
- 169 Olin, G *Acta pathol Scand* 111 49 1956
- 170 *Public Health Lancet*, 6911 279
- 171 *Med. Research Council Brit. Med. J* 10 566 1956
- 172 Lépine P *Ass Europ polio.*, Bologna 1956
- 173 Gear J S *Internat Ped kongr Kopenhagen* 1956
- 174 Wood, W *Ass Europ Con polio* Bologna 1956
- 175 Caughey J E., A M Douglas & G Spears *N Zealand Med. J* 53 231 1956
- 176 Peterson, L. J., W W Benson & F O Graeber *J Amer Med. Ass.*, 159 241 1955
- 177 Greenberg B C & Jr Cameron *North Carolina Med. J* 11 391 1955
- 178 Schiele L. A *Publ. Health Rep* 70 739 1955
- 179 Bodian, D Th. Francis C Larson, J E. Salk, R E Shope J H Smadel & J A Shannon *J Amer Med Ass* 159 1444 1955
- 180 Bodian D *Amer J Hyg* 64 92, 1956
- 181 Gard, S *Ass Europ Contr polio Zurich* 1956
- 182 — *Acta path. Scand.* 111 17 1956
- 183 Haas H *Vortrag Hannover* 22.2.1957
- 184 von Magnus H *Ass Europ Contr polio.*, Zurich 1955
- 185 Gebhardt, L P & J G Bachtold *Amer J Hyg* 64, 70 1956
- 186 Syverton, J T K T Brunner J O Tobus & M M Cohen *Amer J Hyg* 11 74 1956
- 187 Eklund C M E J Bell & W J Hadlow *Amer J Hyg* 64, 85 1956
- 188 Lassen H C A *Läk. Laeger* 118 430 1956
- 189 Koprowski H S *Afr Med. J* 29 1134 1955
- 190 Prigge R. O Gunther O Bonn & G Eißner *Dtsch. med. Wschr* 81 320 u 377 1956
- 191 Bonn, O *Munch. med. Wschr* 99 1694 1956
- 192 Gunther O & O Bonn *Arzneimittel Forsch* 6 233 1956
- 193 Gunther O *Ärztliche Mitteilungen* 41 930 1956
- 194 Bommer W & J Stroder *Med. Klinik* 11 417 1956
- 195 Linnweh, F *Dtsch. med. Wschr* 1956 1117
- 196 Clyde W A. *Arch. Ped.* 73, 279 1956
- 197 Siegal, S *Amer J Publ Health* 45 791 1955
- 198 Neva, F A. & J E Salk *J. Laborat. Clin. Med.* 46 21 1955
- 199 Abelson N M R M McAllister A. Greene & L. L. Cornell *J Amer Assoc.* 159 238 1955
- 200 *Correspondence Brit. Med. J* 49: 28 5 1955
- 201 Bodian, D *Science* 122, 105 1955
- 202 Sabin, A H *Science* 123 1151 1956
- 203 Faber H K. *The pathogenesis of poliomyelitis* Ch. C. Thomas Springfield 1955
- 204 Kersting G., H. Lennartz & H. Pette *Munch. med. Wschr* 99, 1634, 1956
- 205 Widman, I *Beiträge zur Kenntnis der Heine Medinischen Krankheit* Karver Berlin 1907
- 206 Bodian, H *Amer J Hyg* 58 111 1953
- 207 Howe H *Ann. New York Acad. Sc* 61 1014 1955
- 208 Bodian D *Ann. New York Acad. Sc* Jan. 1955
- 209 Anders W *Ärztl. Wschr* 11 513 1956
- 210 Wohlrab R. & W. Höpken *Desinfektion und Gesundheitswesen* 1957
- 211 Lennartz H & F Müller *Dtsch. med. Wschr* 81 379 1956
- 212 Vivell, O *Assoc. Europ contre la poliomyélite Zurich* 1955
- 213 Paul J R. *Poliomyelitis* Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1956
- 214 Behrend, R. C. *Exogene Faktoren in der Pathogenese der Poliomyelitis* Georg Thieme Verlag Stuttgart 1956
- 215 McCloskey B F *Lancet* 14 1956
- 216 Verhude, J D *Arch. Virusforsch.* 4, 561 1952
- 217 Hill B A. & J Knowelden *Brit. Med. J* 4669 1, 1955

- 218 Poos R E & N Nathanson J Amer Med Ass 162 85 1956
- 219 Hass R V Dostal & R Sauthoff Klin Wschr 33 1082 1955
- 220 Hass R W Keller & W Kikuth Dtsch med Wschr 80 273 1955
- 221 Rhoads C P Science 72 608 1930
- 222 Rhoads C P J Exper Med 53 399 1931
- 223 Kramer S D L H Grossmann & B Hoskwith J Immunol Baltimore 31 199 1936
- 224 Hennessen W Mschr Kinderhk 104 128 1956
- 225 Keller W & R Sauthoff Klin Wschr 33 732 1955
- 226 — Dtsch med Wschr 80 1329 1955
- 227 Sauthoff R & W Hennessen Zschr Hyg Berlin 142 516 1956
- 228 Vivell O Ass Europ Contre polio Zurich 1955
- 229 Kleinschmidt H Ass Europ Contre polio Bologna 1956
- 230 Mayerhofer F Munch med Wschr 98 919 1956
- 231 Haas R Freibg Med Gesellsch Dez 1955
- 232 Keller W Fortschr Med. 74 53 1956
- 233 Um die Polio Impfung Arztl Mitteilung 42 235 1957
- 234 Hagen W Arztl Mitt 42 238 1957
- 235 Fogh I Proc Soc Exper Biol Med 89 464 1955
- 236 Milzer A S O Levinson H J Shaughnessy M Janota K Vanderboom & F Oppenheimer Amer J Publ Health 44 26 1954
- 237 Wolf A M H J Shaughnessy R Church A Milzer M Janota F Oppenheimer R A Morrissey H Naftulin J W Chapman & S O Lewinson J Amer Med Ass 161 775 1956
- 238 Flexner S & P A Lewis J Amer Med Ass 54 1780 1910
- 239 Flexner S & F W Stewart J Amer Med Ass 91 383 1928
- 240 — Tr Amer Phys 43 252 1928
- 241 Howitt B F E B Shaw H Thelander & M Lumper J Amer Med Ass 96 1280 1931
- 242 Howitt, B F J Infect Dis 50 47 1932
- 243 — J Infect Dis 50 47 1932
- 244 — Science 80 621 1934
- 245 Meyer R & R Le Guyon Compt rend soc biol Paris 111 1008 1933
- 246 Klein S J & J M Adams Proc Soc Exper Biol Med 83 303 1953
- 247 Jezierski A Ann Inst Pasteur 89 206 1955
- 248 Hammon W F S Cheever & G E Sather Proc Soc Exper Biol Med 80 150 1952
- 249 Schultz E W & L P Gebhardt J Pediatr 7 332 1935
- 250 — J Immunol 26 93 1934
- 251 Gordon F H M P Hudson & J A Harrison J Infect Dis 64 241 1939
- 252 Kramer E D J Immunol 47 67 1943
- 253 — CVRE Grant 15
- 254 Rhodes A J & E M Clark Proc Soc Exper Biol Med 76 379 1951
- 255 Weyer E H W H Park & E J Banzhaf J Exper Med 53 553 1931
- 256 Bodian D Amer J Publ Health 42 1338 1952
- 257 Flexner S & H L Amos J Exper Med 20 249 1914
- 258 Hammon, W E F Cheever & G A Sather Proc Soc Exper Biol Med 80 150 1952
- 259 Bodian D Amer J Hyg 54 132 1951
- 260 — Amer J Hyg 55 414 1952
- 261 Landsteiner K & C Levaditi Ann Inst Pasteur 24 833 1910
- 262 Romer P H & K Joseph Munch med Wschr 57 945 1910
- 263 Romer P H Die epidemische Kinderlähmung Heine Medusche Krankheit Springer Berlin 1911
- 264 Thomson R J Exper Med 51 777 1930
- 265 Goldblom A M Brodie & W Moffat Amer J Dis Child 40 923 1930
- 266 Rhoads C P J Exper Med 53 115 1931
- 267 Kramer S D & M Schaeffer Proc Soc Exper Biol Med 31 409 1933
- 268 Kramer E D J Immunol Baltimore 31 191 1936

- 269 Kramer S D M Schaeffer & W A Park J Immunol Baltimore 27 199 1934
- 270 Brodie M J Exper Med. 56 493 1932
- 271 Bahlke A M & I F Perkins J Amer Med Ass 17 1945
- 272 Joppich G Mschr Kinderh 98 89 1950
- 273 Keller W Kinderarztl Praxis 21 566 1953
- 274 Huber H Kinderarztl Praxis 21 311 1953
- 275 Hammon W M J Amer Med Ass 150 739 750 757 1952
- 276 — Amer J Med. Sc 226 125 1953
- 277 Hammon W L I Corneil P F Wehrle & J Stokes J Amer Med Ass 151 1272 1953
- 278 Hammon W L L Corneil E H Ludwig R M McAllister A E Greene G H Sather & P F Wehrle J Amer Med Ass 156 21 1954
- 279 David H Bull Int Hyg 20 74 1928
- 280 Stokes I R J Y Wolman H C Carpenter & I Margolis Amer J Dis Child 50 581 1935
- 281 Henry J N & G E Johnson J Amer Med Med Ass 103 94 1934
- 282 Kessel J F A S Hoyt & R T Fisk Amer J Publ Health 24 1215 1934
- 283 Gilliam A G Publ Health Bull Nr 240 1935
- 284 Bloxom A Texas State J Med 40 463 1949
- 285 Kestermann E & M Astack Med Mschr 6 699 1932
- 286 Publ Health Rep Wash 69 609 1953
- 287 United States Publ Health Serv Publication Nr 303 1954
- 288 Summary Report of the National Advisory Committee for evaluation of gammaglobulin J Amer Med Ass 154 1086 1954
- 289 Ipsen J Amer J Publ Health 43 1101 1953
- 290 Halverson W & R M Drake California Med 79 1 1953
- 291 Cameron Ch Publ Health Rep 69 1025 1953
- 292 Petzelt K. Zbl Bakt 154 588 1955
- 293 Polak M F Ned Tschr geneesk 98 455 1954
- 294 Gill D Publ Health Rep 69 1021 1953
- 295 Calderon C Ornelas Hernandez C Ortiz Mariotte F Garcia Sanchez Pou Roca R L Gutierrez Villegas M Marquez Escobedo P Hernandez Lara A Ponce de Leon & A Nunez Rivera Bol epidemiol Mexico 17 88 1953
- 296 Haas R & H Schweinsberg Dtsch med Wschr 78 146 1953
- 297 Haas R & V Dostal Dtsch med Wschr 79 1071 1954
- 298 Brown G C A S Rabson & J H Schieble J Immunol 74 71 1955
- 299 Opton E M D Nagaki & J L Melnick J Immunol 75 178 1955
- 300 Uehlinger E Schweiz Med Wschr 87 813 1957

DIE SCHUTZIMPFUNG GEGEN GRIPPE UND ADENOVIRUSINFEKTIONEN

von O Vivell

DIE GRIPPESCHUTZIMPFUNG

Seit der Entdeckung der Grippeviren durch *Smith, Andrewes u. Laidlaw* 1933 (1) hat die Virusforschung auf dem Gebiet der Influenza besonders große Fortschritte gemacht. Dies war vor allem durch die technisch einfach zu handhabenden Methoden der Viruszüchtung im bebruteten Hühnerei und die von *Hirst* (2) bei diesen Viren entdeckten Hamagglutinationsreaktionen bedingt. Es gibt heute kaum eine Gruppe von Viren, die so genau erforscht wäre wie die Grippeerreger, die außerdem wegen ihrer antigenen Mannigfaltigkeit das besondere Interesse der Virusforscher beanspruchten. Man kennt 4 serologisch scharf trennbare Influenzavirustypen A, B, C und Sendai (3). Für die schweren Pandemien, die in größeren Seuchenwellen über ganze Kontinente hinwegziehen, sind bisher fast stets Stämme der Gruppe A verantwortlich gewesen, während die B-Virusgruppe mehr lokalisierte Krankheitsausbrüche verursachte. Die Typen C und Sendai wurden nur vereinzelt gefunden und scheinen menschlich nicht so bedeutungsvoll zu sein. Die A- und B-Virusgruppen sind jeweils durch ein gemeinsames lösliches Antigen charakterisiert. Während aber die bisher isolierten B-Virusstämme serologisch recht einheitlich sind, ist dies bei den Stämmen der A-Gruppe nicht in gleichem Maße der Fall. So war der zuerst 1933 von *Andrewes* (1) isolierte A-Stamm (WS) in seiner antigenen Struktur stark verschieden von den A-Stämmen der Epidemiejahre 1934 bis 1943 (Stämme vom Typ PR 8) und seit 1946 finden sich fast nur noch sogenannte A-prime (A 1) Stämme, die ebenfalls wieder wenig antigene Gemeinsamkeiten mit den früheren A-Virusstämmen aufweisen (4). In jüngster Zeit wurden wiederum neuartige A-Virustypen isoliert (5) und seit Frühjahr 1957 zieht eine neue Grippewelle von Asien aus über die Welt, deren Erreger sich erneut von früheren Virustypen stark unterscheidet (94). Diese Beobachtung als Antigen drift bezeichnet, muß bei der Herstellung von Grippevakzinen berücksichtigt werden.

Tierexperimentelle Grundlagen

Voraussetzung für die Entwicklung einer Schutzimpfung war auch bei der Influenza die Erforschung ihrer Immunologie. Frettchen und Mäuse, die gebräuchlichsten Laboratoriumstiere für experimentelle Immunitätsstudien, werden nach der Grippeerkrankung für mehrere Wochen immun gegen eine homologe Reinfektion (1, 6–11). Während eine Erkrankung bei diesen Versuchstieren nur erzeugt werden kann, wenn man das Virus inhalieren läßt, gelingt eine wirksame Prophylaxe durch parenterale Injektionen von lebendem Virus. Bei Mäusen genügen dabei kleinste Mengen infizierter Chorioallantoisflüssigkeit (12). Auch nach intraperitonealer Gabe von Lebendvakzinen läßt sich schon nach 24–48 Stunden ein deutlicher Schutz gegenüber einer intranasalen Infektion nachweisen. Zur Immunisierung gegen homologe Virusstämme der A-Gruppe wird tierexperimentell weniger antigenes Material benötigt.

als gegen heterologe Stämme (9 13 14) Auch abgeschwächte Virusstämme wurden erfolgreich als Impfstoff verwendet, wobei vor allem intranasale Infektionen vorgenommen wurden (9 15 bis 17) Wie bei anderen bekannten Impfstoffen konnte auch bei der Grippe die antigene Kraft der Vakzinen durch Zusätze von Adjuvantien z. B. Aluminiumhydroxid, leichte Paraffinöle mit Emulgatoren sowie abgetötete Tuberkelbakterien oder *Mycobacterium butyricum* gesteigert werden (18—22)

Neben den Lebendimpfstoffen wurden frühzeitig mit verschiedensten Methoden inaktivierte Grippeimpfstoffe experimentell geprüft.

Hierbei stellte sich besonders das Problem einer ausreichenden Reinigung der Viruspräparate da man fand, daß Fremdprotein aus dem Wirtsgewebe, in dem das Virus sich vermehrt hatte, einen interferierenden Einfluß auf die Antigengität des Virus ausübte (4) Die Vakzinen konnten erst nach Entwicklung geeigneter Zuchtmethoden, besonders der in der Eikultur genügend gereinigt werden. Vor allem blieb die infizierte Allantoisflüssigkeit eine Quelle für weitgehend zellfreie Virussuspensionen und eine weitere Reinigung gelang durch Adsorption des Virus an Erythrozyten und spätere Elution in physiologischen Salzlösungen (23) Zentrifugation (24) oder Präzipitation durch Alaun, Calciumphosphat, Protamin u. a. (25—27) Sowohl hitzeinaktivierte Vakzinen wie vor allem formolierte Impfstoffe erwiesen sich als brauchbar (28—30) Zu hohe Formalinkonzentrationen zerstören allerdings die antigene Kraft (24) Durch UV-Bestrahlung inaktivierte Vakzinen erwiesen sich als wesentlich weniger wirksam als Lebendimpfstoffe (31 32) Auch Seifenbehandlung und Gefrieretrocknung führte zu starken Antigenverlusten (33 34) dagegen waren Natriummercurothiosalicylat und Senfgas brauchbare Inaktivierungsmittel (34 35)

Die experimentellen Studien mit der Gripeschutzimpfung zeigten folgende wichtigen Erfahrungen:

Inaktivierte Vakzine war stets weniger wirksam als lebende. Allerdings gelang es Salk die antigene Kraft und Breitenwirkung der Formolvakzinen durch Zusatz von Bayol F (Paraffinöl) und Arlacel A (Emulgator) stark zu steigern (22) Die immunisierende Fähigkeit war ferner abhängig von der verabreichten Virus bzw. Antigenmenge und deren Injektionsort. Bei intraperitonealer Gabe wurde z. B. ein besserer Schutz erzielt als nach subkutaner (16) Nach den serologischen Studien hielten sich die Antikörper nach Lebendvakzinen länger als nach Vakzination mit inaktivierten Präparaten. Zunächst entwickelte sich eine streng stammesspezifische Immunität, die aber durch Hyperimmunisierung mehr und mehr andere, antigen verwandte Virusstämme umfaßte (36 37) Schon immune Tiere antworten auf eine Impfung mit einer raschen hohen Antikörperbildung, einem sogenannten Boostereffekt. Im allgemeinen war etwa nach 7 Tagen der höchste Antikörpertiter erreicht, der nach 3 Wochen schon wieder stark abgesunken war.

Obwohl die Influenza eine Infektionskrankheit der Atemwege ist und es vermutlich ausschließlich in den Epithelzellen des Bronchialbaums und der oberen Atemwege zur Virusvermehrung kommt, wird der Körper durch eine natürliche Infektion meist zur Bildung von Antikörpern hohen Titers angeregt, die sich mit allen Antikörpernachweismethoden wie Komplementbindung, Neutralisation und Hamagglutinationshemmung nachweisen lassen. Man hat bei Frettchen festgestellt, daß ein Serumantikörperspiegel von 1:150 und darüber meist ausreicht, um gegen eine Reinfektion zu schützen (38) Es wird angenommen, daß Antikörper in das Sekret der Bronchialwandzellen übergeben und so die Zellinfektion entweder überhaupt verhindern oder doch die Ausbreitung des Virus von bereits infizierten Zellen auf andere noch empfindliche aufhalten. Der im Blute selbst kreisende Antikörper dürfte dagegen wenig Bedeutung haben. Von besonderer Wichtigkeit für eine günstige Beeinflussung einer Infektion ist ein rasch ansteigender Antikörpertiter wie er nach homologen Reinfektionen oft gefunden werden kann (10) Der Schutz-Effekt des humoralen Antikörpers scheint demnach teils von der Menge des z. Z. der Infektion vorhandenen Antikörpers im Serum und teils von den Immunstoffen, die als Antwort auf die Infektion vom Körper gebildet wer-

den können abzuheben. Allerdings beruht die natürliche Immunität gegen Grippe noch auf anderen Faktoren, so vor allem bestimmten physiologischen und strukturellen Änderungen des Epithels im Respirationstrakt. Man findet z. B. nach experimentellen Infektionen Epithelmetaplasien im Bronchialbaum, die völligen Schutz vermitteln und auch funktionelle Änderungen im Verhalten des Epithels gegen verschiedenste chemische Substanzen (38–42).

Versuche beim Menschen

Lebendvakzinen

Solche günstigen Erfahrungen bei immunologischen Studien an Versuchstieren ermutigten bald zur Herstellung von Impfstoffen für die Immunisierung des Menschen. Man war besonders deshalb rasch bereit, solche Präparate in den Versuch zu nehmen, weil die Influenzavirusinfektion bei gesunden, kräftigen Versuchspersonen meist kein sehr schweres Krankheitsbild erzeugt und bei parenteraler Infektion sowieso nicht mit einem Angehen der Infektion zu rechnen ist. Allerdings ergab sich schon tierversperimentell und vor allem aus epidemiologischen Beobachtungen, daß die Immunität gegen Grippe nur *kurzdauernd* ist und daß man demnach auch von der Vakzination keinen langanhaltenden Impfschutz erwarten darf.

Zunächst wurde versucht, durch Versprayen von abgeschwachten lebenden Grippevirusstämmen beim Menschen eine Immunität zu erzeugen, wie dies auch tierversperimentell möglich gewesen war (43–46). Es kam danach zu Antikörperanstiegen, doch wurde diese Immunisierungsweise bald wieder verlassen, da man gleiche Schutzeffekte durch die mit weniger Risiko belastete Injektion inaktivierter Virusvakzinen erreichen konnte.

Inaktivierte Vakzinen

Der Impfstoff

Während man zunächst nur einen Virusstamm in den Impfstoff verarbeitete, ging man nach Entdeckung der verschiedenen Grippevirustypen und ihrer Unterstämme immer mehr zu polyvalenten Impfstoffen über, die möglichst antigen differente Virustypen enthalten und den jüngsten Viruseditionen angepaßt sein sollten. Heute ist es gebräuchlich, einen B-Virusstamm und mindestens 2 A-Stämme, darunter einen jüngst isolierten A-prime Stamm zu benutzen. Praktische Versuche mit solchen Impfstoffen beim Menschen reichen bis 1937 zurück. Die ersten Vakzinen waren aber noch aus Lungen oder Milz von Frettchen oder Mäusen hergestellt und enthielten daher große Mengen von Fremdeiweiß. Erst die Einkulturmethode lieferte virusreiche, sterile, billig herzustellende und an Fremdproteinen arme Vakzinen aus der infizierten Allantoisflüssigkeit der Hühnerembryonen. Mit dieser Züchtungsmethode gelang auch eine kommerzielle Vakzineherstellung in größeren Quantitäten.

Eine weitere Reinigung der virushaltigen Allantoisflüssigkeit ist in verschiedener Weise möglich. Praktisch verwendet wurde schon die Präzipitation durch Alaun, Protamin, Kalziumphosphat, Aluminiumhydroxyd (25–27–30), mehrmaliges Einfrieren und Auftauen (47–48), Dialyse (30), Adsorption an Erythrozyten und spätere Elution in physiologischer NaCl.

Lösung ein Verfahren das eine starke Konzentrierung der Virussuspensionen erlaubt (23) oder auch Zentrifugation (4). Die Vakzine soll eine möglichst große Menge von antigenem wirksamem Material enthalten was durch eine Konzentrierung technisch möglich ist. Dieser Prozeß kann aber auch nicht über ein bestimmtes Maß hinaus getrieben werden da hoch gereinigte und konzentrierte Präparate vermehrt lokale und generalisierte Reaktionen beim Menschen hervorrufen (4). Das erwünschte Ziel bei der Vakzineherstellung ist demnach ein möglichst gereinigtes Präparat das aber noch ohne Gefahr einer nennenswerten Reaktion parenteral verabreicht werden kann.

Die Inaktivierung des Virus in den Vakzinen erfolgt üblicherweise durch Formalin konzentrationen von 1:2000 bis 1:5000 gelegentlich aber auch durch UV Licht Senfgas oder Natriummercurothiosalicylat. Im übrigen stellte sich aber diese Inaktivierung der Grippeimpfstoffe nie in ähnlicher Weise wie bei der Poliomylitis als Problem da bei parenteraler Verabreichung selbst voll virulente Grippevirus suspensionen keine Erkrankung hervorrufen. Durch Adsorption an Erythrozyten und spätere Elution gewonnene polyvalente Vakzinen wurden für die ersten großen Testversuche der Commission on influenza der US Armee 1944 verwendet (49).

Die *Herstellungsschrift* eines auch in Deutschland verwendeten Grippeimpfstoffes sei kurz wiedergegeben (26).

Befruchtete Hühnereier werden 12 Tage nach einer Bebrütung bei 38—39,3° C also im Beginn des 13. Bebrütungstages mit 0,1 cc einer zweckmäßigen Verdünnung von virus haltiger Allantoisflüssigkeit infiziert. Die Verdünnung wird so gewählt daß die Mehrzahl der infizierten Embryonen bei guter Infektion mehr als 45 Stunden am Leben bleibt. Man führt die Infektionskanüle durch ein Loch in der Eischale über der Luftpumpe und durch diese hindurch. Dann durchsticht man die Lederhaut mit der darunterliegenden Chorioallantois. Wählt man eine höhere Bebrütungstemperatur so muß man entsprechend früher infizieren z. B. schon nach 10 Bebrütungstagen wenn man die Eier bei 39° C gehalten hat. Für die Weiterbebrütung der infizierten Eier liegt die optimale Temperatur je nach Virus stamm zwischen 35° und 37° C.

48 Stunden nach der Infektion werden die Eier geöffnet indem am stumpfen Pol mit der Schere die Eischale über der Luftpumpe abgeschnitten wird. Die Lederhaut wird dann eingerissen und die unter der Chorioallantois liegende Flüssigkeit herausgesaugt. Dabei ist darauf zu achten daß keine Blutungen entstehen denn die Blutkörperchen des Embryo werden von dem Virus in ihrer eigenen Allantoisflüssigkeit agglutiniert und binden dabei das Virus. Um Blutungen zu vermeiden kann man die Eier einige Stunden vor dem Öffnen in den Kuhlschrank legen und sie erst nach dem Absterben der Embryonen öffnen.

Die gesammelte extraembryonale Flüssigkeit wird soweit sie einen genügenden Virus gehalt zeigt (Prüfung an Erythrozyten) gemischt und durch Zusatz von 0,5 % der üblichen Formalinlösung abgetötet. Der Erfolg kann geprüft werden durch intranasale Übertragung eines Tropfchens des Impfstoffes auf weiße Mäuse welche nach 10 Tagen getötet und anatomisch untersucht werden. Als Konservierungsmittel können Quecksilberpräparate (z. B. Sero stab) verwendet werden. Dagegen hat sich Phenol nicht bewährt.

Eine Prüfung auf antigene Kraft der Vakzine kann an Mäusen erfolgen die dann einer nasalen Testinfektion zusammen mit einer nicht immunisierten Kontrollgruppe ausgesetzt werden (Mauseschutzversuch). Allerdings haben sich diese Belastungsteste bei der Grippe nicht sehr bewährt so daß man sich häufig damit begnügt einen Antikörperanstieg tierversperimentell nachzuweisen (26). Eine Verstärkung der antigenen Kraft der Vakzinen durch Zusatz von Adjuvantien wurde vielfach auch beim Menschen erfolgreich versucht. Empfohlen wurden unter anderem Paraffinölemulsionen (22), Aluminiumhydroxyd und Aluminiumphosphat (50).

Im Kuhlschrank aufbewahrte Impfstoffe haben eine *Halbbarkeit* über 2 Jahre.

In Deutschland werden Grippeimpfstoffe durch die Behringwerke Marburg hergestellt und jeweils mit neu isolierten Epidemiestämmen ergänzt. Es handelt sich demnach um eine *polyvalente Vakzine* welche A und B Stämme enthält. Den neuen

Chargen sind jetzt auch 240 hamagglutinierende Einheiten des erst 1957 isolierten Singapur Stammes zugesetzt, der als Erreger der asiatischen Grippe bekannt wurde. Die neuen Impfstoffe werden durch Differentialzentrifugation gereinigt und konzentriert. Die antigene Wirkung wird durch nachfolgende Adsorption an Aluminiumhydroxyd gesteigert.

Daneben bringen die Behringwerke eine *Virovacine* auf den Markt, die neben den Grippevirusstämmen noch abgetotete Bakterien, die gewöhnlich auf den Schleimhäuten der Atemwege gefunden werden können, wie Streptokokken, Staphylokokken, *Haemophilus influenzae*, Pneumokokken u. a. sowie unspezifische Antigenkomplexe enthält. Zweck dieser kombinierten Vakzine soll es sein, auch gegen die häufig gefährlichen bakteriellen Sekundärinfektionen nach Grippeerkrankungen mitzuschützen.

In USA wurde 1957 ein monovalenter Impfstoff gegen den Singapur Stamm zur spezifischen Prophylaxe in großem Umfang eingesetzt.

Durchführung der Impfung

Bei Massimpfungen wird meist nur eine einzige Impfstoffdosis von 1 ccm verabreicht. Hochgereinigte Grippevakzinen können bis zu 10 mg Virus pro ccm enthalten (51/24), doch werden für die Praxis wesentlich schwächere Präparate ausreichen. Besser sind 2 Impfungen zu je 0,5 ccm in 5 bis 10-tägigem Abstand ohne Berücksichtigung des Lebensalters der Impflinge. Schon nach einmaliger Impfstoffgabe tritt in wenigen Tagen ein spezifischer Antikörperanstieg auf, doch erweist sich im Hinblick auf die hohe Typenspezifität der Grippeviren eine 2. Injektion zur Erzielung eines breiteren, anhaltenden Impfschutzes als zweckmäßig. Um den Antikörperspiegel für längere Zeit hoch zu halten, sind laufende Revakzinationen etwa alle 4—6 Monate nötig, falls man nicht mit den durch Adjuvantien verstärkten Vakzinen impft. Gewöhnlich wird der Impfstoff subkutan appliziert, aber auch intradermale und intramuskuläre Impfstoffgaben sind möglich und durchgeführt worden.

Ergebnisse der Gripeschutzimpfung

Der Erfolg einer Massimpfung gegen Grippe hängt von verschiedenen Voraussetzungen ab:

1. soll der Impfstoff in seiner antigenen Zusammensetzung weitgehend den Virusstämmen entsprechen, die den nächsten Influenzaausbruch vor dem die Vakzine schützen soll, verursachen.

2. muß es sich bei der zur Beurteilung des Impferfolgs herangezogenen Epidemie von Respirationstrakterkrankungen vorwiegend um echte Grippeinfektionen handeln. Man findet nämlich oft kombiniert mit Grippeepidemien von diesen klinisch kaum abgrenzbare Erkrankungen, die durch serologisch differente Viren wie z. B. Adenoviren oder durch andere noch unbekannte Erreger (oft als Influenza Y bezeichnet) bedingt sind, gegen die eine Grippevakzine selbstverständlich nicht schützen kann. (52)

3 sollte die Vakzination nicht zu kurz aber auch nicht zu lange vor dem Krankheitsausbruch verabreicht worden sein (3 Wochen bis 3 Monate)

Da sich solche Faktoren selbstverständlich nicht im voraus überblicken lassen ist es nicht verwunderlich daß bei Impfersuchen sowohl über Erfolge wie Mißerfolge berichtet wurde. Es bedarf offenbar besonders günstiger Voraussetzungen damit eine Gripeschutzimpfungsaktion einen entscheidenden Erfolg zeitigen kann.

Die Schutzimpfungsaktionen in großem Umfang begannen noch während des zweiten Weltkriegs in USA und England nachdem Stokes u Henle (53) 1942 gezeigt hatten daß menschliche Freiwillige denen man intramuskulär inaktivierte A Virus Vakzinen aus Allantoisflüssigkeit verabreicht hatte resistent gegen eine durch Inhalierung gesetzte Reinfektion mit dem homologen Virustyp waren. Der Schutz hielt bis zu Monaten an. Schon vorher (1941) hatten Horsfall u Lennette (54) mit einer „Komplexvakzine“ aus Frettchenlunge und Milz die Grippe A Viren und Hundestaupe enthielt 3455 Personen in Instituten geimpft worauf die Ungeimpften doppelt so häufig an Grippe erkrankten. Diese Vakzine war aber schwierig herzustellen und enthielt zuviel Fremdeiweiß. Noch ältere Versuche an kleinen Gruppen Freiwilliger waren meist unbefriedigend verlaufen (55–56). Im Jahre 1943 wurden vor allem von Francis und Salk ausgedehnte Vakzinationsstudien unternommen die klarstellten daß der beste Vakzinationserfolg dann zu erwarten war wenn der Impfstoff 3–4 Wochen vor der Belastungsinfektion gegeben wurde (57).

Die erste ausgedehnte Prüfung des Impfschutzes wurde 1944 durch die Commission on Influenza der US Armee bei mehreren tausend Soldaten durchgeführt (49–58 bis 64). Die formulierte Vakzine stammte aus Allantoisflüssigkeit und war durch Adsorption an Erythrozyten und anschließende Elution gereinigt. Sie enthielt die Stämme PR 8 und Weiß für die A-Gruppe und den W Stamm Lee. Je 1 ccm wurde subkutan verabreicht. Placebokontrollen erhielten anstelle des Impfstoffes Salzlösungen injiziert. Die Impfung wurde von Oktober bis Dezember 1944 in verschiedenen Gegenden der USA durchgeführt. Im November kam es zu einer schweren Influenza A Epidemie. Nur in Kalifornien wurde kein nennenswerter Unterschied zwischen Geimpften und Ungeimpften gefunden sonst erwies sich der Impfstoff als sehr wirksam. Das zusammengefaßte Ergebnis dieses Großversuches berichtet von 222% Influenzaerkrankungen bei 6263 Geimpften im Vergleich zu 711% bei 6211 Placebokontrollen.

Diese kontrollierte Untersuchung die unter sehr günstigen Voraussetzungen stand wurde in der ganzen Welt als klassisches Experiment eines Impfstoffprüfversuchs anerkannt. Es hatte sich dabei statistisch einwandfrei ergeben daß eine künstliche Immunisierung gegen Influenza A möglich ist (s. Tab. 1).

In den folgenden Jahren gelang in weniger ausgedehnten Experimenten auch der Nachweis der Wirksamkeit einer solchen Mischvakzine bei Influenza B Epidemien (65–68).

Die erste große Enttäuschung erlebte man im Frühjahr 1947 als eine große Gruppe Geimpfter in Michigan und in der US Armee nach 3–4 Monaten einer Grippe A Epidemie ausgesetzt waren (69–70). Diesmal zeigte sich bei der Antigenanalyse der aus dieser Epidemie frisch isolierten Grippestämme der A Gruppe daß starke serologische Differenzen zu den in der Vakzine enthaltenen A Stämmen bestanden. Es waren zum erstenmal die sogenannten A prime Stämme aufgetreten. Durch serologische Untersuchungen bei Geimpften stellte man fest daß diese wohl Antikörper

Tabelle 1

Ergebnisse des amerikanischen Field Trial zur Überprüfung der Wirksamkeit der Gripeschutzimpfung (Commission on influenza 1944)

Gebiet	Vakzinationsdatum	Epidemieperiode	Zahl der Fälle		Influenzakerkrankungen			
			Gepuñt Kontrollen	Gepuñt Kontrollen	absolut	in % Gepuñt Kontrollen		
Cornell	9 Nov	23 Nov bis 18 Dez	498	484	15	43	301	886
N Y Med Schools	28 Okt bis 4 Nov	23 Nov bis 18 Dez	976	977	14	33	143	338
Princeton	2 Nov	23 Nov bis 18 Dez	590	560	17	46	288	820
Ruthers	1 Nov	22 Nov bis 18 Dez	606	606	7	42	115	693
C C N Y	19 Nov	7 Nov bis 18 Dez	1050	1055	14	75	131	710
Michigan	26 Okt bis 2 Nov	20 Nov bis 4 Dez	883	838	20	74	225	835
Minnesota	5 bis 13 Nov	21 Nov bis 13 Dez	599	607	16	15	268	906
Iowa	2 bis 4 Dez	29 Nov bis 25 Dez	599	599	11	40	183	667
California	19 bis 27 Okt	11 Nov bis 15 Jan	457	435	24	34	525	780

gegen die A Stämme der Vakzine gebildet hatten aber keine gegen die Epidemiestämme der A prime-Gruppe. Nach gleichsinnigen Erfahrungen in den Folgejahren (71) wurden die A prime-Stämme mit in die Vakzine aufgenommen worauf der Schutzeffekt der Vakzine wieder deutlich in Erscheinung trat obwohl die A prime-Stämme in ihrer antigenen Kraft den älteren A Stämmen etwas nachstanden (19—22 72—77).

Man entschloß sich daher vielfach zu einer Verstärkung der Vakzinen durch Zugabe von Adjuvantien, vor allem leichten, nieder viskosen Paraffinölen mit Emulgatoren. Dies brachte allerdings wieder den Nachteil, daß solche Impfstoffe vor allem bei subkutaner Verimpfung zu sterilen Abszessen (Paraffinomen) führen konnten, die nach intramuskulärer Gabe seltener auftraten (22). Der British Medical Research Council hat in jüngsten Jahren durch ein Committee on clinical trials of influenza vaccine mehrfach kontrollierte Impfaktionen durchgeführt, wobei auch die Solksche Erfahrung bestätigt werden konnte, daß mit solchen Adjuvantien eine beträchtliche Steigerung der immunogenen Fähigkeiten von Grippevakzinen möglich war (50—58).

Seit dem I. Weltkrieg wurden in vielen Kulturstäaten Impfaktionen gegen Grippe durchgeführt (79—86). Nach Angaben des Bundesgesundheitsamtes wurden im Bundesgebiet von 1946—1952 rund 2000 Impfungen gegen Grippe gemeldet, im wesentlichen in den Jahren 1950 und 1951. In etwas größerem Umfang wurde in Westberlin gegen Grippe geimpft und zwar im Jahre 1949 bei 10 296 Personen und im Jahre 1952 bei 3703 Personen (87).

Das in den letzten Jahren beobachtete milde Auftreten der Grippe sowie die teilweise enttäuschenden Erfahrungen mit den Grippeimpfstoffen haben das Interesse an einer aktiven Schutzimpfung, relativ gering gehalten. Es hatte sich ja außerdem herausgestellt, daß der Impfschutz nur kurz-dauernd ist. Man muß ferner stets befürchten, daß dieser Impfschutz durch das Auftreten neuer Virusvarianten durchbrochen wird. So wurden auch in neuester Zeit wieder serologisch differente A Virus typen bei Epidemien isoliert (5—94). Es steht sogar zu erwarten, daß gerade die schweren pandemischen Ausbrüche, die vor allem gefürchtet werden und die uns z. B. aus der Zeit nach dem ersten Weltkrieg bekannt sind, durch solche neuen, plötzlich eintretenden Varianten ausgelöst werden, gegen die Vakzinen aus älteren Grippevirusstämmen nicht oder nur unwesentlich zu schützen vermögen. Jedenfalls wird man bemüht sein müssen, das Antigenprofil der verwendeten Grippeimpfstoffe nach den jüngst isolierten Grippestämmen auszurichten.

Nebenwirkungen und Komplikationen

Das Virusantigen selbst scheint für die bei etwa 1—2% der Impfungen beobachteten febrilen Allgemeinreaktionen nach Grippechutzimpfung sowie auch für die Lokalreaktionen verantwortlich zu sein (88). Dabei zeigen sich lokal eine intensive Rötung und Schwellung sowie Fieber bis 39° C, Kopfschmerz und allgemeines Krankheitsgefühl. Besonders häufig sind solche Nebenreaktionen durch hochgereinigte Vakzine bei Kindern, denen man deshalb eine geringere Impfstoffdosis verabreichen sollte als den Erwachsenen (89). Eine besondere Gefahr können die in den Eivakzinen enthaltenen Spuren von Eiereiweißantigenen bilden, die bei Sensibilisierten schon einmal zu tödlichen anaphylaktischen Schocks geführt haben (90). Es wird daher zweckmäßig sein,

durch intrakutane Vortestung mit 0.02 ccm Vakzine die Eiklarüberempfindlichkeit des Impflings auszuschließen. Bei Allergikern ist eine Desensibilisierung durch fraktionierte Impfstoffgaben möglich. An Präzipitate adsorbierte Vakzinen können in dieser Hinsicht gefahrloser verimpft werden. (4) Die neuerdings vermehrt benutzte Möglichkeit Grippeviren auf Gewebekulturen zu züchten wird vielleicht in naher Zukunft zum Ersatz der Eivakzinen führen. (91-92)

Indikation und Gegenindikation

Man wird heute die Gripeschutzimpfung nicht allgemein empfehlen können. Dafür ist der Impfschutz zu kurz dauernd, denn man mußte fast jedes Jahr nachimpfen, was wegen der Sensibilisierungsmöglichkeiten mit den derzeitigen Eivakzinen sowieso auf Bedenken stößt. Die Impfung kommt aber in Frage, wenn die Seuchelage bedrohlich wird. Man wird bei einem guten Seuchenüberwachungsdienst wie er durch die Grippezentren der WHO durchgeführt wird, noch rechtzeitig zahlreiche Gefährdete durch Impfung schützen können, da sich Grippeepidemien monatelang in verschiedenen Wellen und Nachschüben hinziehen können. Die Impfstoffhersteller sollten in der Lage sein, in etwa 14 Tagen solche Impfstoffe bereitzustellen, wobei dann der in dieser Epidemie isolierte Stamm in den Impfstoff hinein verarbeitet werden mußte. Ob es möglich sein wird, im Notfall schnell genug solche Vakzinen bereitzustellen, bedarf noch der praktischen Erprobung.

Gegenindikationen der Gripeschutzimpfung sind wie bei allen Impfungen akute Erkrankungen und bei den Eivakzinen eine Eiklarüberempfindlichkeit. Von anderen Impfungen sollte ein Abstand von 4-6 Wochen eingehalten werden.

Passive Immunisierung

Eine Serumprophylaxe der Influenza hat bisher keine praktische Bedeutung erlangt, nachdem Versuche mit großen Dosen von spezifischen Pferdeseren unbefriedigende Ergebnisse zeigten. (41) Angeblich sollen Inhalationen von 2-3 ccm vernebelten Antiserums das Angehen der Infektion reduzieren. (93)

SCHUTZIMPfung GEGEN ADENOVIRUSINFektionen

Die Entwicklung von technisch einfach zu handhabenden Gewebekulturmethode(n) zur Züchtung von Viren hat in neuester Zeit zur Entdeckung einer großen Zahl bisher unbekannter Virusstämme geführt, von denen die Adenoviren (APC-Viren) sowohl hinsichtlich ihrer Eigenschaften wie ihrer pathogenen Bedeutung am besten bekannt sind. Ursprünglich entdeckt bei Versuchen menschliches Tonsillengewebe in Gewebekulturen zu züchten und später bei katarrhalischen Erkrankungen der oberen Luftwege und Konjunktiven (1-4) konnten diese Viren durch den gemeinsamen Besitz eines nicht typen-, sondern gruppenspezifischen löslichen komplementbindenden Anti-

gens näher charakterisiert und zusammengefaßt werden (5) Man kennt heute bereits 14 im Neutralisationstest serologisch unterscheidbare Virustypen von denen 12 beim Menschen isoliert wurden (6) Bezüglich der pathogenen Bedeutung der einzelnen Typen haufen sich langsam durch laufende atologische Untersuchungen Erfahrungen an Die Typen 4 und 7 scheinen sowohl eine primäre atypische Pneumonie verursachen zu können als auch eine akute Erkrankung der Atemwege unter dem Bild einer kurzdauernden fieberhaften Pharyngitis und Bronchitis mit Heiserkeit und Husten. Solche Epidemien sind in USA vor allem bei Rekruten beobachtet worden die dann zum größten Teil hospitalisiert werden mußten

Es lag demnach schon früh ein Bedürfnis für eine Schutzimpfung gegen diese Infektionen vor Im Gegensatz dazu scheinen die Typen 1, 2 u. 5 vor allem bei Kindern akute fieberhafte Katarakte hervorzurufen Typ 3 macht das klinische Bild des „Pharyngokonjunktivfiebers“ welches ebenfalls vielfach bei Kindern angetroffen wird Typ 8 und 10 verursachen eine Konjunktivitis und Typ 6 gilt als Erreger der epidemischen Keratokonjunktivitis“ Es ist aber kein Zweifel daß sehr viele der Adenovirusinfektionen latent verlaufen können (7)

Die Adenoviren lassen sich gut auf HeLa Zellkulturen aber auch auf Affenmerkezellen wie die Polioomyelitisviren züchten und in beliebigen Mengen und in hoher Konzentration gewinnen Die Erfahrungen die man bei der Entwicklung der Polioomyelitisimpfstoffe gewonnen hatte, ließen sich demnach weitgehend auf die Adenoviren übertragen. Auch hier war das Impfproblem durch das Vorkommen verschiedener immunologisch differenter Virusstämme kompliziert. Man wählte für die bisher hergestellten Impfstoffe die Virustypen aus deren pathogene Bedeutung weitgehend gesichert war nämlich die Typen 3, 4 und 7

Die Schutzimpfung mit Adenoviren ist noch im Versuchsstadium. Erste Impfstoffversuche an Freiwilligen führten Huebner u. Mitarb. (8) durch wobei sie einen Typ 3 Stamm verwendeten Die Vakzine wurde durch Formalin Inaktivierung (1:4000) aus Gewebekulturerntstand von Affenmerkezellkulturen gewonnen auf denen sich dieser Virusstamm vermehrt hatte Das Formalin konnte 24 Stunden bei 36° C einwirken und dann noch 17 Tage lang bei 2—4° C Danach wurde es mit Natriumbisulfit neutralisiert. Daneben wurde eine hitzeinaktivierte (bei 56° C für 30 Minuten) Vakzine verwendet Die Sicherheitsteste auf Freisein von lebendem Virus erfolgten auf Gewebekulturen An Kaninchen wurde die antigene Kraft der Vakzine ausgetestet. Es ergab sich daß die Formolvakzine wirksamer war als der hitzeinaktivierte Impfstoff 45 Personen die keine oder nur niedrige Antikörpertiter gegen das APC-Typ 3 Virus besaßen wurden mit je 1 ccm Impfstoff intramuskular im Abstand von 8—12 Tagen zweimal geimpft Außerdem wurden 0.1 ccm intradermal bei der ersten Impfung verabreicht. Impffreaktionen und postvakzinale Erkrankungen wurden nicht beobachtet Bei den Impfungen wurden sowohl die postvakzinalen Antikörperanstiege studiert wie auch eine experimentelle Belastungsinfektion gesetzt durch Aufstreichen einer Verdünnung des Typ 3 APC auf die Bindehaut und zehntägige Nachbeobachtung 78% der Versuchspersonen zeigten nach der Vakzination Antikörperanstiege Die Belastungsinfektionen die auch bei zahlreichen nichtvakzinierten Kontrollpersonen gesetzt wurden führten bei diesen meist um den 7. Tag zu einer kurzdauernden Konjunktivitis Während Kontrollpersonen ohne Antikörper vor der Belastungsinfektion zu 90% erkrankten, kam es bei Vakzinierten und Kontrollpersonen mit Antikörpern nur bei 27% zu einer Konjunktivitis Beide Arten der Vakzine schienen wirksam zu sein

In ähnlicher Weise machten 1955/56 Bell (9) und Mitarbeiter einen ausgedehnten Impfversuch bei etwa 4000 Matrosenrekruten mit einer Formolvakzine der Typen 3, 4 und 7. Auf eine einmalige Injektion von 2 cc in intramuskulär bildeten sich meist leicht nachweisbare neutralisierende Antikörper. 12 000 nichtvakzierte Matrosen dienten als Kontrollen. Bei der Nachbeobachtung im Januar/Februar 1956 litten die Vakzinierten zu 50–70% weniger an febrilen Erkrankungen der Atemwege als die Nichtgeimpften.

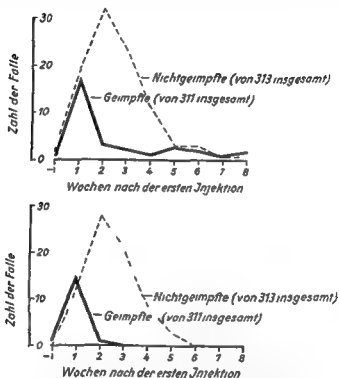


Abb. 1. Vorkommen von akuten Erkrankungen der Atemwege, die zur Hospitalisierung bei Vakzinierten und Nichtgeimpften führten. Oben: Alle Erkrankungen. Unten: Nur APC Virusinfektionen.

Eine sehr gründliche Studie über die APC Virus Impfungen mit den Typen 4 und 7 führten ferner Hilleman und Mitarbeiter (10–12) bei Rekruten während des Ablaufs einer APC Virus Epidemie durch. Etwa eine Woche nach der Impfung war der Impfschutz nachweisbar. In den folgenden sieben Wochen wurden von 311 geimpften Rekruten nur 4,8% wegen fieberhaften Infekten der oberen Luftwege hospitalisiert, im Gegensatz zu 23,8% der Kontrollgruppe von 313 Rekruten, die Placeboinjektionen erhalten hatten (Abb. 1).

Bei der Herstellung und Prüfung dieser bivalenten Vakzine wurde festgestellt, daß nicht nur gegen die homologen zwei Virustypen 4 und 7 Antikörper gebildet wurden, sondern auch gegen den heterologen Typ 3. Die durch die Impfung mit formolinaktivierter Vakzine erreichbaren Antikörpertiter entsprachen denen nach natürlicher In-

fektion. Die Vakzine erwies sich als ungefährlich und verursachte keine nennenswerten Reaktionen. Sie wurde wie der Poliomyelitisimpfstoff nach Salk durch Formolinaktivierung von infektiöser Gewebekulturlösung von Affenrinnezellen nach Filtration hergestellt. Schon eine einzige Vakzinedosis von 1 ccm intramuskular erwies sich als ebenso wirksam wie zwei oder drei Injektionen.

Nach diesen vorläufigen Versuchsergebnissen bei bisher rund 4400 Vakzinierten ist die aktive Impfung gegen APC Viren für entsprechend gefährdete Personengruppen ein aussichtsreiches Verfahren. Eine kommerzielle Impfstoffherstellung hat in den USA begonnen. Die APC-Virusinfektionen scheinen vor allem bei Rekruten eine nennenswerte Rolle zu spielen, während sie nach Erfahrungen aus USA bei Zivilpersonen viel seltener vorkommen. Impfaktionen scheinen daher vor allem bei der Armee indiziert zu sein. Evans (13) untersuchte z. B. 290 akute fieberhafte Erkrankungen bei Studenten, von denen nur 2% APC-Virusinfektionen waren. Gleiche Erfahrungen machten Dingle und Mitarbeiter (14) bei Familienuntersuchungen in Cleveland und Tyrell (15) bei Reihenuntersuchungen von Zivilpersonen mit der Komplementbindung. Im Gegensatz dazu stehen Untersuchungen bei Rekruten in Kalifornien, aber auch im Osten der Vereinigten Staaten, bei denen bis zu 80% der febrilen Atemwegsinfektionen als APC-Virusinfektionen erkennbar waren (16—18). In Deutschland sind die Untersuchungen über das Vorkommen der APC-Virusinfektionen über erste orientierende Studien noch nicht hinausgekommen (19—21). Nach eigenen Erfahrungen mit der Komplementbindung besteht aber auch eine breite Durchseuchung der Bevölkerung (22, 23), doch machen die APC-Infektionen kaum mehr als 3% der akuten febrilen Infektionen der Atemwege im Kindesalter in Deutschland aus (24).

Zusammenfassung

Die Gripeschutzimpfung ist unter geeigneten Voraussetzungen ein brauchbares Mittel zur Prophylaxe von Grippevirusinfektionen. Der vermittelte Schutz schwankt allerdings innerhalb weiter Grenzen und hängt von der antigenen Kraft der Vakzine, den darin enthaltenen Virusstämmen, dem Abstand zur Impfung und der Applikationsweise ab. Der Impfschutz ist auch bei den durch Adjuvantien verstärkten Vakzinen relativ kurzdauernd und beträgt nicht viel mehr als 1—2 Jahre. Dies mag zum Teil auch daran liegen, daß der Antikörper im Blut für die Zellinfektion im Respirationstrakt irrelevant ist und daß nur der ins Bronchiallumen sezernierte Antikörper zur Wirkung kommen kann. Der Wert der Gripeschutzimpfung wird weiter eingeschränkt durch die Erscheinung der Antigendrift bei den Erregern der Grippeepidemien. Man wird daher das Antigenprofil der Impfstoffe unter Einbeziehung der A- und B-Stämme möglichst nach den jüngst isolierten Grippeviren richten müssen. Die Gripeschutzimpfung kann daher nicht zur allgemeinen Anwendung empfohlen werden. Sie dürfte heute nur bei akuter Seuchengefahr zur Anwendung kommen, um bereits im Gang befindliche Epidemien an ihrer weiteren Ausbreitung zu hindern oder zum Erlöschen zu bringen. Sowohl die Tierlungenvakzinen wie die Eivakzinen können wegen des Gehalts an Fremdproteinen gelegentlich einmal schwere Allgemeinreaktionen verursachen, doch führt auch das Grippevirusantigen selbst selten zu lokalen oder generalisierten Reaktionen. Ob es gelingt, diese Nachteile durch neuere Gewebekulturvak-

zinen zu beseitigen oder zu vermindern bleibt abzuwarten. Als *Impfdosis* werden gewöhnlich 2mal 0.5 ccm subkutan im Abstand von 10 Tagen oder auch nur einmal 1 ccm Vakzine (z. B. der Behringwerke) injiziert.

Die *Schutzimpfung gegen Adenovirusinfektionen* befindet sich noch im Versuchsstadium. Die bisherigen Impfstoffe enthalten meist die Typen 3, 4 und 7 dieser Virusgruppe, die als Erreger akuter Infektionen der oberen Luftwege und Konjunktiven vor allem bei Soldaten gehäuft beobachtet werden. Praktische Impfaktionen wurden bisher bei der US-Armee mit gutem Erfolg durchgeführt. Die Impfstoffe werden ähnlich wie die Poliomyelitisvakzinen von infizierten Affenmerienzellkulturen gewonnen und durch Formalin inaktiviert. Die *Antikörperreaktion* nach solcher Impfung ist schon nach einmaliger Vakzinegabe recht gut. Die kommerzielle Impfstoffherstellung hat in USA bereits begonnen.

Schrifttum

(Gripeschutzimpfung)

- 1 Smith W. C. H. Andrewes & P. P. Laidlaw. *Lancet* II 66 1933
- 2 Hirst G. K. *Science* 94 22 1941
- 3 Haas R. *Mitschr. Kinderhk.* 104 76 1956
- 4 Stuart Harris C. H. *Influenza*. Edward Arnold Co. London 1953
- 5 Isaacs A. *Lancet* Nr. 6950 960 1956
- 6 Smith W. C. H. Andrewes & P. P. Laidlaw. *Brit. J. Exper. Path.* 16 291 1935
- 7 Francis T. & T. P. Magill. *J. Exper. Med.* 62 505 1935
- 8 Francis T. *J. Exper. Med.* 69 233 (1939)
- 9 Burnet F. M. *Brit. J. Exper. Pathol.* 19 388 1938
- 10 Sugg J. Y. & P. H. Magill. *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.* 63 1 1946
- 11 — *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.* 63 233 1947
- 12 Burnet, F. M. *Austr. J. Exper. Biol. Med. Sc.* 19 291 1941
- 13 Smith W. & C. H. Andrewes. *Brit. J. Exper. Path.* 19 293 1938
- 14 Eaton M. D. & H. E. Pearson. *J. Exper. Med.* 72 635 1940
- 15 Burnet F. M. *Brit. J. Exper. Path.* 18 37 1937
- 16 Andrewes C. H. & W. Smith. *Brit. J. Exper. Path.* 20 305 1939
- 17 Hyde R. R. & J. Chapman. *Amer. J. Hyg.* 28 116 1937
- 18 Friedewald W. F. *Science* 99 453 1944
- 19 Salk J. E., A. M. Laurent & M. L. Bailey. *Amer. J. Publ. Health* 41 669 1951
- 20 Salk, J. E. & A. M. Laurent. *J. Exper. Med.* 95 429 1952
- 21 Salk J. E., M. L. Bailey & A. M. Laurent. *Amer. J. Hyg.* 55 439 1952
- 22 Salk J. E., M. Contakos, A. M. Laurent, S. Sorensen, A. J. Rapalski, I. H. Simmons & H. Sandberg. *J. Amer. Med. Assoc.* 151 1169 1953
- 23 Francis T. & J. E. Salk. *Science* 96 499 1942
- 24 Stanley W. M. *J. Exper. Med.* 81 193 1945
- 25 Salk, J. E. *Science* 101 122 (1945)
- 26 Bieling R. & H. Heimlein. *Die Grippe*. Johann Barth Leipzig 1949
- 27 Bodily H. L., M. Corey & M. D. Eaton. *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.* 52 165 1943
- 28 Fairbrother R. W. *Lancet* I 1269 1938
- 29 Fairbrother R. W. & A. E. Martin. *Lancet* I 718 1938
- 30 Henle W. & G. Henle. *J. Exper. Med.* 84 639 1946
- 31 Salk, J. E., G. J. Lavin & T. Francis. *J. Exper. Med.* 72 729 1940
- 32 Henle W. & G. Henle. *J. Exper. Med.* 85 347 1947
- 33 Stock C. C. & T. Francis. *J. Immunol. Baltimore* 47 303 1943
- 34 Nagaki D., T. Haga, K. Iwasaki, Y. Nakase & T. Uchiyama. *Kitasato Arch. Exper. Med.* 27 1 1954
- 35 Fong J. J. *Immunol.* 76 33 1956

- 36 Friedewald W F J Exper Med. 78 34 1943
- 37 Taylor R M & M Dreguss J Inf Dis 68 79 1941
- 38 Francis T & C H Stuart Harris J Exper Med 68 813 1939
- 39 Straub M Congresso IV Internazionale di Patol compar II 197 1939
- 40 Straub M J Pathol Bact 50 31 1940
- 41 Stuart Harris C H & T Francis J Exper Med 68 803 1938
- 42 Francis T & C H Stuart Harris J Exper Med 68 789 1938
- 43 Smorodintseff A A. & S M Ostrowskaya J Path. Bact 44 539 1937
- 44 Burnet, F M & D Lush Brit. J Exper Pathol 19 17 1938
- 45 Bull D H & F M Burnet Med J Austr 1 359 1943
- 46 Mawson J & C Swan Med J Australia 1 394 1943
- 47 Hurst, G K, E R Rickard & L Whitman Proc Soc Exper Biol 1 50 129 1942
- 48 Hurst G K, E R Rickard & W F Friedewald J Exper Med 60 265 1944
- 49 Commission on influenza U S Army J Amer Med. Assoc 124 952 1944
- 50 Medical Research Council Brit Med J Nr 4947 1173 1953
- 51 McLean, J W D Beard A R Taylor H G Sharp & J W Beard J Immunol 51 III 1945
- 52 Van Rooven, C E & A J Rhodes Virus diseases of man. The Williams and Wilkins Comp Baltimore 1951
- 53 Stokes J & W Henle J Amer Med Assoc 140 16 1942
- 54 Horsfall F L. & E H Lennette J Exper Med 73 327 1941
- 55 Andrewes C H Brit Med J 2 513 1937
- 56 Stuart Harris C H W Smith & C H Andrewes Lancet 1 405 1940
- 57 Salk, J E H E Pearson, P N Brown & T Francis J Clin. Invest. 21 547 1945
- 58 Francis T Amer J Hyg 4., 1 1945
- 59 Rickard, F R M P Thippen & J H Crowley Amer J Hyg 4., 12 1945
- 60 Hale W M & A E McKee Amer J Hyg 42, 21 1945
- 61 Eaton M D & C Meiklejohn Amer J Hyg 42, 23 1945
- 62 Hurst, G K N Plummer & W F Friedewald Amer J Hyg 42, 45 1945
- 63 Salk, J E W J Menke & T Francis Amer J Hyg 42, 57 1945
- 64 Magill T P N Plummer W C Smilie & J Y Sugg Amer J Hyg 4., 94 1945
- 65 Francis T J E Salk & W M Brace J Amer Med Ass 131 275 1948
- 66 Hurst, G K., A. Viches O Rogers & C L Robbins Amer J Hyg 43 98 1947
- 67 Hennessy A V E Minuse F M Davenport & T Francis Amer J Hyg 58 165 1953
- 68 Philip R N J A Bell D J Davis M O Beem & P M Beigelman Amer J Publ Health 44 III 1954
- 69 Francis T J E Salk & J J Quilligan Amer J Publ Health 37 1013 1947
- 70 Smadel J E Bull U S Army Med Dep 7 795 1947
- 71 Loosli C G., J Schoenberger & G Barnett J Lab Clin Med 33 789 1948
- 72 Meiklejohn G C H Kempe W G Thalman & E H Lennette Amer J Hyg 59 41 1954
- 73 Hawkins G F C L A Hatch & J C McDonald Brit Med J Nr 5003 1400 1956
- 74 Davenport F M & A V Hennessy J Exper Med. 104 8 1956
- 75 Manz, A. Zbl Arbeitsmed Darmstadt 4 140 1954
- 76 Haapanen E & L. Noro Arh Hig Rada. Zagreb 4 5.1 1953
- 77 Verlinde J D O Makstemels & C A G Nass Ned. tschr geneesk. 98 509 1954
- 78 Medical Research Council Brit Med J 2 1299 1955
- 79 Bernstein A Schweiz. med. Wschr 82, 717 1952
- 80 Davenport, F M A V Hennessy S H Bernstein O F Harper & W H Klingensmith Amer J Publ Health 4 1139 1955
- 81 Verlinde I D M Makstemels Ned tschr geneesk. 98 2089 1954
- 82 Zanski J & M Stas k Przegl epidemiol Warszawa 10 117 1956
- 83 Bilek, M S Forys J Kalczyński, M Leczyńska, L Małki & W Świechowska Przegl. epidemiol Warszawa 10 121 1956
- 84 Przesmycki, F L Sawicki & H Dobrowolska Przegl epidemiol., Warszawa 10 127 1956

- 85 Pontecorvo M & L Picciotto Riv Ist sieroterap ital 28 390 1953
- 86 Giordano G & G Pino Riv Ist sieroterap ital 28 436 1953
- 87 Meier E Arztl Wschr 11 521 1956
- 88 Salk J E J Immunol 68 369 1948
- 89 Quilligan J J T Francis & E Minuse Amer J Dis Child 78 295 1949
- 90 Ratner H & M Untracht J Amer Med Ass 132 899 1946
- 91 Henle W J Exper Med 101 25 1955
- 92 Haas R & H Wulff Giorn di Microbiol 1 65 1955
- 93 Smorodintseff A A A G Gulamow & O M Tschalkuna Zschr klin Med 138 756 1949
Biol Med 84 570 1953
- 94 Lippelt H & E Mannweiler Dtsch med Wschr 82 1693 1957

Schrifttum

(Adenovirusschutzimpfung)

- 1 Rowe W P R J Huebner Gilmore L K R H Parrott & T G Ward Proc So Exper Biol Med 84 570 1953
- 2 Hilleman M R & J H Werner Proc Soc Exper Biol Med 85 183 1954
- 3 Jawetz E L Hanna S J Kimura & P Thygeson Amer J Ophth 41 231 1956
- 4 — Arch Int Med 98 71 1956
- 5 Huebner R J W P Rowe T G Ward H H Parrott & J A Bell N England J Med 251 1077 1954
- 6 Rowe W J Hartley & R Huebner Proc Soc Exper Biol Med 91 260 1956
- 7 JAMA Editorial J Amer Med Ass 163 40 1957
- 8 Huebner R J Bell W Rowe T Ward H Suskind J Hartley & R Paffenbarger J Amer Med Ass 159 986 1955
- 9 Bell J W Rowe J Engler H Parrott & R Huebner J Amer Med Ass 157 1083 1955
- 10 Hilleman M R Stallones R Gauld M Warfield & S Anderson Proc Soc Exper Biol Med 92 377 1956
- 11 Hilleman M M Warfield S Anderson & J Werner J Amer Med Ass 163 4 1957
- 12 Stallones R M Hilleman R Gauld M Warfield & S Anderson J Amer Med Ass 163 9 1957
- 13 Evans A M J Amer Med Ass 162 1178 1956
- 14 Dingle J H Proc Roy Soc Med 49 259 1956
- 15 Tyrell D A Lancet 6957 1326
- 16 Hilleman M J Werner C Adair & A Dreisbach Amer J Hyg 61 163 1955
- 17 Hilleman M J Werner H Dascomb R Butler & M Stewart Amer J Hyg 62 29 1955
- 18 Berge T H England C Mauris H Shuey & E Lennette Amer J Hyg 62 283 1955
- 19 Mumme C Klimk 51 453 1956
- 20 Glander H G A v Harnack & H Lippelt Dtsch med Wschr 81 1147 1956
- 21 Breckhoff E Dtsch med Wschr 81 1149 1956
- 22 Vivell O H Zintz & H Deibel Dtsch med Wschr 82 100 1957
- 23 Vivell O & R Zintz Freiburger Med Gesellschaft 27 11 1956
- 24 Vivell O R Deibel & H W Buhn Dtsch med Wschr im Druck

IMMUNISIERUNG GEGEN MASERN, ROTELN WINDPOCKEN, MUMPS UND HEPATITIS

von H Spiess

Eine Impfprophylaxe gegen die hier zu besprechenden Viruskrankheiten hat wegen des meistens gutartigen Krankheitsverlaufes nicht die weitreichende Bedeutung wie z B die Diphtherie Schutzimpfung. Dennoch kann ein Schutz vor Masern, Röteln, Windpocken, Meningitis oder ansteckender Gelbsucht für Kranke oder zur Hemmung der Infektionsausbreitung in Gemeinschaften von großem Wert sein. Darüber hinaus gewinnt die hier abgehandelte Impfprophylaxe durch die neueren Kenntnisse über Fehlbildungen am Kinde durch Erkrankung der Mutter während der ersten Schwangerschaftsmonate besonderes Interesse. Somit gehören auch die folgenden prophylaktischen Maßnahmen zum Rüstzeug des Arztes:

Mernprophylaxe

Aktive Schutzimpfung

Eine aktive Schutzimpfung gegen Masern ist schon vor 200 Jahren von Monro vorgeschlagen und 1758 von F Home (1) in Edinburgh versucht worden. Mit dem Blute von Masernkranken getränkte Baumwolle wurde auf die ausgebluteten Wunden zweier Hautschnitte am Arm des Impflings gedrückt. Später inokulierte Home das Blut von Masernkranken.

1842 wurden in Ungarn durch Skanfilaktion 1. Menschen gegen Masern geimpft. 7% reagierten nicht auf die Impfung, die übrigen bekamen am 7. Tage Fieber und am 9.—10. Tage ein Exanthem mit anschließender Schuppung. Diese Daten kehren in verschiedenen späteren Arbeiten wieder. Deplow sah am 9.—10. Tag nach der Injektion von 1:6 bis 1:8 verdünnten Masernblutes abgeschwächte Masern auftreten. Man versuchte auch die aktive mit der passiven Impfung zu kombinieren oder injizierte auf 50° C erhitztes Masernblut. Debreu Joannon (2) wollten aktiv immunisieren, indem sie Kleinkindern erst auf 1:800 später auf 1:400 (dosis infectio minima) verdünntes Blut injizierten, das zu Beginn der Masern entnommen worden war. In dieser Konzentration folge injiziert, beobachteten sie keine Masernerkrankungen, wohl eine folgende Immunität, die über Wochen erkennbar war. Daß die Autoren das Blut kurz nach Beginn der Masern übertrugen, war sicher sinnvoll, denn wir wissen heutzutage, daß Masernviren am besten 4 Tage nach Ausbruch des Exanthems aus dem Blute zu züchten sind. (3) Taniguchi (4) vermehrte Masernvirus nach erfolgter Kaninchenpassage. Beim Menschen konnte er jedoch damit keinen eindeutigen Impferfolg erzielen.

Die aktive Masernschutzimpfung hat sich nicht durchsetzen können, da man mit der Übertragung von Blut auch die Übertragung anderer Krankheiten fürchten mußte und die injizierte oder inokulierte Virusmenge nicht genau dosierbar und damit die künstliche Infektion nicht steuerbar war. Erst die gelungene Züchtung des Masernvirus (5) eröffnete neue Ausblicke. So werden neuerdings aus Japan gelungene Versuche der aktiven Masernschutzimpfung berichtet. (6)

Passive Immunisierung mit Masernrekonvaleszentenserum

Eine wirksame passive Immunisierung ist seit der Erprobung (1919) und Einführung des Masernrekonvaleszentenserums durch Degkwitz (7) möglich. Kurz zuvor war von französischen Autoren (8) über die Wirkung des menschlichen Rekonvaleszenten serums in einem Fall berichtet worden. Versuche mit Tiereserum sind nicht gelungen.

Der höchste Antikörpergehalt besteht im Masernrekonvaleszentenblut am 7—9 Tage nach der Entfiebung (7). Zu dieser Zeit sollte daher das Blut zur Masern rekonvaleszentenserum Gewinnung abgenommen werden, nach Debré innerhalb 40 Tagen nach der Erkrankung.

Herstellung des Masernrekonvaleszentenserums: Sterile Entnahme des Blutes von WaR negativen und sonst gesunden Rekonvaleszenten (cave Hepatitisübertragung!) Mischserum von mindestens 3 Spendern ist zu bevorzugen.

Nach 3stündiger Aufbewahrung im Kühlschrank wird das Blut zentrifugiert und das Serum steril entnommen. 3 ccm davon werden zur bakteriologischen Sterilitätsprüfung gegeben. Zur Konservierung des Rekonvaleszentenserums werden 25 ccm Phenolglyzerin (10 %ig) zu 100 ccm Serum gegeben (29). Nach steriler Abfüllung von je 4 ccm in Ampullen (9) und deren Beschriftung mit Registratur von Spendern und Herstellungsdatum wird das Serum im Kuhl schrank aufbewahrt. Erst nach Bestätigung der Keimfreiheit des Masernrekonvaleszenten serums durch das Ergebnis der Sterilitätsprüfung darf es verwendet werden.

Die Dosierung des Masernrekonvaleszentenserums erfolgt in Schutzeinheiten (s. Tab. 1). Bis zum 4 Tage post infect 35 ccm Masernrekonvaleszentenserum (= 1 Schutzeinheit) intramuskulär injiziert schützen ein Kind bis zum Alter von 4 Jahren mit großer Wahrscheinlichkeit vor der Erkrankung. Am 5. und 6. Tage sollen 2 III gespritzt werden. Bei späteren Gaben von Masernrekonvaleszentenserum ist ein Schutz unsicher und nach dem 7. Tage post infect nutzlos. Für Schulkinder sollte die Dosis der Tabellenangabe entsprechend erhöht werden. Bei der Berechnung des Infektionstermins ist zu beachten, daß die Masern 2 Tage vor Ausbruch des Exanthems besonders ansteckungsfähig sind.

Tab. 1. Dosierung des Masernrekonvaleszentenserums nach Degkwitz / de Rudder (10)

	Alter in Jahren	1—4 Inkubationstag		5—6 Inkubations tag	7 Inkubations tag
		„Mitigierte Masern“	Unter druckung der Krankheit		
Gesunde Kinder	1—4	1/2 Schutz einheit	1 Schutz einheit	2 Schutz einheiten	3 Schutz einheiten
	über 5	1 Schutz einheit	2 Schutz einheiten	3 Schutz einheiten	—
Kranke insbesondere kachektische Kinder	1—4	—	2 Schutz einheiten	3 Schutz einheiten	—
	über 5	—	3 Schutz einheiten	4 Schutz einheiten	—

Die Dauer der passiven Immunität durch Masernrekonvaleszentenserum beträgt etwa 3 Wochen, wenn nicht gleichzeitig eine Infektion und damit die aktive Antikörperbildung erfolgt. Tritt zur Zeit der wirksamen Prophylaxe eine Infektion ein,

die unbemerkt oder als mitierte Erkrankung verlaufen kann scheint ein über Jahre dauernder aktiv erworbener Masernschutz zu entstehen (11). In den ersten 3–4 Tagen injiziert bietet das Masernrekonvaleszentenserum also einen weitgehenden Schutz vor der Erkrankung. Nach späterer Gabe erhöht sich die Erkrankungshäufigkeit bis zu $\frac{1}{3}$ der Vorbehandelten können Masern bekommen. Bei wenigen Kindern ist gar keine Schutzwirkung festzustellen.

Als Ersatz für das nicht immer vorhandene Masernrekonvaleszentenserum ist zur Masernprophylaxe *Erwachsenenserum* oder Serum von Kindern, die früher Masern gehabt haben, empfohlen worden. Hiervon sind höhere Dosen notwendig, um überhaupt eine Schutzwirkung zu erzielen. Degkutz empfahl insgesamt 40–50 ccm Debré 4 ccm pro Lebensjahr intramuskulär zu geben.

Als *käufliche Serumkonserven* stehen das Homoserum aus Retroplazentarblut oder das Serum der Behringwerke zur Verfügung.

Aus einem Bericht des Medical Research Council (1950) (12) ist ersichtlich, daß 5 ccm Erwachsenenenserum innerhalb der ersten 3 Tage nach der Infektion verabfolgt, noch bei fast der Hälfte der Exponierten einen Schutz vermitteln, der aber deutlich hinter dem durch Gammaplobulin übertragenen zurücksteht.

Guten Masernschutz vermittelt eine *intravenöse Bluttransfusion* (5–15 ccm/kg Körpergewicht), die selbstverständlich nur bei gegebener Indikation (s. u.) und nach der Blutgruppenuntersuchung in Frage kommt.

Auf *intramuskuläre Blutinjektion* sollte zugunsten der Seruminjektionen verzichtet werden. Weiblichen Personen darf entweder nur Rh negatives Blut injiziert werden oder es muß vor der intramuskulären Injektion die Rh Bestimmung im Blute des Impflings durchgeführt werden, um die Sensibilisierung eines Rh negativen Empfängers durch Rh positives Blut zu vermeiden.

mit Gammaglobulin

Gammaglobulin ist schon frühzeitig nach seiner Abtrennung und Herstellung aus Erwachsenenenserum zur Masernprophylaxe verwendet und in seiner Wirkung bestätigt worden.

Die *Gammaglobulinreinigung* gelang 1944 (13) nachdem Tiselius die elektrophoretische Aufspaltung der Serumglobuline und bald darauf im Tierversuch die Bindung der Antikörper an das Gammaplobulin gezeigt hatte (14, 15). In Deutschland, Österreich und der Schweiz ist die Masernprophylaxe das Hauptindikationsgebiet des Gammaplobulins. Hierzulande ist das Gammaplobulin Asid oder der Behringwerke gebräuchlich. Eine sterile Lösung der gereinigten Gammaplobulinfraktion menschlichen Serums, das aus Venen- oder Retroplazentarblut mit einem Reinheitsgrad von 95–100% gewonnen wird. Spezifisches Gammaplobulin aus Rekonvaleszentenblut wird hier nicht hergestellt.

Das Gammaplobulin der Behringwerke wird laufend auf Antikörper gegen 3 Polomyelitisvirstypen, Diphtherie und Tetanus geprüft (16). Es empfiehlt sich das Gammaplobulin im Kühlschrank aufzubewahren, *bei einer Aufbewahrungsdauer über ein Jahr verliert es an Wirksamkeit!* (17).

Als *Dosierung* des Gammaplobulins zur Masernprophylaxe haben sich 0,4 ccm/kg Körpergewicht intramuskulär injiziert (höchste Einzeldosis 10,0 ccm) bewährt. Die Grenze von 0,2 ccm/kg Körpergewicht sollte nicht unterschritten werden, wenn man mit einem vollkommenen Masernschutz rechnen will. Von Gammaplobulin Präparaten mit Gewichtseinteilung werden 40 mg/kg Körpergewicht je nach Alter, also 400 bis 800 mg Gammaplobulin zur Masernprophylaxe injiziert. Der beste Schutz ist entweder vor Eintreten der Maserninfektion oder möglichst *frühzeitig* nach erfolgter Exposition zu erzielen. Nach dem 7 Tage post infectionem ist mit einer prophylakti-

d h innerhalb der ersten 5 Tage nach angenommener Maserninfektion in der genannten Dosierung von 0.4 ccm/kg Körpergewicht injiziert so ist meistens ein voller Krankheitsschutz zu erzielen. Nach Koch (17) war nur in 3% keine Schutzwirkung des Gammaglobulins erkennbar.

Wir selbst haben wie auch andere Autoren nicht immer einen so deutlichen Masernschutz durch die Gammaglobulinprophylaxe gesehen besonders dann nicht wenn die Dosierung unter 0.2 ccm/kg Körpergewicht gewählt wurde. Mit der niedrigen Dosierung ist eine *Abschwächung der Erkrankung* jedoch keine Verhütung und Vorbeugung gegen Komplikationen zu erwarten.

Die Überlegenheit der passiven Immunisierung durch Gammaglobulin gegenüber dem Erwachsenen Serum ist aus dem bereits genannten Bericht des Medical Research Council ersichtlich. In Untersuchungen die in 33 englischen Kindergärten durchgeführt wurden erkrankten nur 31.6% der prophylaktisch mit Gammaglobulin gespritzten Kinder an abgeschwachten Masern gegenüber 57.2% mit Erwachsenenserum vorbehandelten. Die besseren Resultate durch Gammaglobulin im Vergleich zu Erwachsenenserum sind durch seinen etwa 20fach höheren und konstanteren Antikörpergehalt zu erklären (18).

Die Dauer des mit Gammaglobulin passiv übertragbaren Masernschutzes beträgt 2—3 Wochen. Das stimmt mit der Ausscheidungszeit des Gammaglobulins überein. Nach Untersuchungen mit markiertem Gammaglobulin wissen wir daß es nach 3 Wochen weitgehend aus dem Organismus verschwunden ist (19). Wenn ein über 3 Wochen anhaltender Schutz erforderlich ist muß die Gammaglobulingabe wiederholt werden. Tritt indessen die Maserninfektion ein oder ist der passiv Geschützte bereits infiziert so ist mit einem über Jahre andauernden vielleicht einem Dauerschutz durch die inzwischen aktiv gebildete Immunität zu rechnen (20, 11).

Eine gute *Vertraglichkeit* ist die Voraussetzung für die Durchführung der Masernprophylaxe. Sie ist nach Degkutz (21) für die Immunisierung mit Masernrekonvaleszentenserum vorhanden wenn es von WaR negativen und tuberkulosefreien klinisch gesunden Spendern gewonnen wird. Nach den Erfahrungen und Erkenntnissen des letzten Jahrzehnts muß das Serum aber auch frei sein von Hepatitisviren. Da man sich hierbei auf die Auskunft bzw. Anamnese des Patienten verlassen muß dürfte es schwierig sein ein sicher virusfreies Rekonvaleszenten Mischserum von mehreren Spendern zu erhalten.

Selbstverständlich hat der Impfarzt auf die Verhütung der Inokulationshepatitis zu achten (s. II 292). Wallgren hat bei 2 Mädchen die Masernrekonvaleszentenserum erhalten hatten eine Inokulationshepatitis beobachtet.

Nicht nur die bessere Kontrolle auch die einfachere Beschaffung des Gammaglobulins gibt ihm in der Masernprophylaxe den Vorzug vor dem wahrscheinlich am zuverlässigsten schützenden Rekonvaleszentenserum. Gammaglobulin Behringwerke bis zu 10 ccm täglich bei Kindern und Erwachsenen injiziert hat nach der Literatur und Mitteilung des Herstellers zu keinen Komplikationen geführt.

Als Nebenwirkungen kommen vereinzelt Fieber Schmerzen und leichte entzündliche Reaktion am Injektionsort vor. Komplikationslose Vertraglichkeit wird z. B. auch von 3000 Injektionen ausländischen Gammaglobulins berichtet (22). Von Zakreuski (29) werden 1.2% Sekundärreaktionen angegeben die jedoch nicht näher definiert sind. Vor intravenöser Injektion des Gammaglobulins wird in der amerikanischen Literatur gewarnt (18). Allergische Reaktionen nach intramuskulärer Gabe des Gammaglobulins es handelt sich ja um ein humanes Protein sind bisher nicht beschrieben.

Wesentlich ist die *Frage nach der Hepatitisübertragung durch Gammaglobulin* besonders im Hinblick auf die Mitteilung amerikanischer Autoren (23) daß 4,5% von 649 Personen die mit Plasma aus sogenannten *plasma pools* behandelt wurden innerhalb 11 Monaten an einer Hepatitis erkrankten. Da aus solchen Plasmasammlungen Gammaglobulin bereitet wird, hat man die Frage der Hepatitisübertragung durch Gammaglobulin in den USA sehr genau studiert.

In einem Versuch wurde z. B. aus einem Teil von 130 Latern infizierten Mischplasmas Gammaglobulin bereitet und davon je 2 ccm 10 Freiwilligen injiziert. 11 Freiwillige erhielten 1 ccm unverdünntes, 1 weitere 1:1000 verdünntes infiziertes Plasma. Von den letzten beiden Gruppen erkrankten 4 mit einer Hepatitis, von den mit Gammaglobulin Gespritzten niemand. In einem anderen Versuch (24) wurde 28 Personen Gammaglobulin, das aus hepatitisvirus-haltigem Plasma gewonnen wurde, verabfolgt. Nur einmal trat eine Hepatitis auf, gegen 7 von 11 mit Plasma Infizierten.

Vollkommen ausgeschlossen ist die Hepatitisübertragung durch Gammaglobulin also nicht, jedoch sehr unwahrscheinlich. Daß eine Hepatitisübertragung durch Gammaglobulin kaum zu fürchten ist, haben mehrere Autoren durch mehrmonatige Kontrollen von Personen, die mit Gammaglobulin prophylaktisch behandelt worden waren, nachgewiesen (s. Hepatitisprophylaxe S. 292).

Indikation

Eine Indikation zur Masernprophylaxe durch passive Immunisierung ist relativ häufig gegeben, ausgenommen sind Säuglinge in den ersten 4 Lebensmonaten. Sie sind durch die mütterlichen Antikörper noch geschützt, vorausgesetzt, daß die Mutter Masern durchgemacht hat. Die passive Immunisierung gegen Masern ist dort indiziert, wo man einen Patienten vor einer weiteren Schwächung durch Masernerkrankung schützen muß, oder wenn die Morbilen eine bereits vorliegende Erkrankung, eine Tuberkulose z. B., ungünstig beeinflussen konnten. Wenn wegen einer bereits vorliegenden Erkrankung eine Bluttransfusion indiziert ist, kann damit ein ausreichender Masernschutz übertragen werden. Um bei schwachen Kindern und Rekonvaleszenten eine Abschwächung zu erreichen, genügen meistens 0,1 ccm Gammaglobulin/kg Körpergewicht bzw. die halbe Rekonvaleszentenenserumdosis innerhalb 5 Tagen nach frühestmöglicher Infektion. Trotz Abschwächung der Erkrankung wird die aktive Antikörperbildung angeregt.

Weitreichender ist die Indikation zur prophylaktischen *Masernbekämpfung in einer größeren Gemeinschaft* oder beim Auftreten einer nicht erwarteten Masernerkrankung in einem Kinderkrankenhaus. Es empfiehlt sich in solchem Falle, die Infektionsquelle sofort zu isolieren und alle exponierten Kinder, die noch keine Masern hatten oder bei denen nicht sicher ist, daß sie die Erkrankung durchgemacht haben, mit Gammaglobulin oder Rekonvaleszentenenserum zu schützen. Da der Kontagionsindex für Masern im ersten Trimenon durch die mütterlichen Antikörper sehr niedrig, mit einem halben Jahr bereits über 40% (25), von 1—3 Jahren bereits 87% (26) ist und später über 90% beträgt, muß mit einer allgemeinen Infektion der noch nicht infizierten Personen gerechnet werden. Dementsprechend muß jeder geschützt werden, der Kontakt hatte, wenn die Ausbreitung der Masern gestoppt werden soll. Das gilt selbstverständlich auch für die ungemaserten Zugänge, die während 10 Tagen nach dem Auftreten der Masern aufgenommen werden.

Wegen einer konsequent durchgeführten Masernprophylaxe ist es in einem großen Kinderkrankenhaus z B 10 Jahre lang nicht nötig gewesen eine der Stationen wegen Morbilli zu sperren (19) Mit Gammaglobulin Vorbehandelte erweisen sich übrigens weitgehend jedoch nicht völlig gegen eine komplizierende Masernenzephalitis geschützt (27 28)

Beim Vorliegen der obengenannten Indikationen gibt es für die Masernprophylaxe mit Gammaglobulin *keine Gegenindikation* es sei denn der relativ hohe Preis *Catel* rechnet jedoch den Masernschutz bei Tuberkulosen und dysergischen Kindern zur ärztlichen Sorgfaltspflicht (30) Die Übernahme der Kosten durch die Krankenkasse ist daher nach seiner Meinung zu erwarten es empfiehlt sich aber vorher die Genehmigung der Verordnung seitens der Kasse einzuholen

Zusammenfassung

Eine *aktive Schutzimpfung* gegen Masern ist möglich und experimentell begründet Impfvorsuche mit gezüchtetem Masernvirus sind neuerdings im Stadium des Experiments

Die *passive Immunisierung* mit Rekonvaleszentenserum oder Gammaglobulin hat sich bewährt weitaus besser als intramuskular gegebenes Erwachsenenblut oder serum Der Schutz ist abhängig von der *Dosishöhe* und vom Zeitpunkt der Injektion Innerhalb der ersten 3 Tage nach der Exposition bzw Infektion ist durch genügend hoch dosiertes *Rekonvaleszentenserum* oder *Gammaglobulin* überwiegend ein vollkommener Schutz vor der Erkrankung zu erwarten der durchschnittlich 2—3 Wochen anhält Als *Dosierung* des Masernrekonvaleszentensersums werden bis zum 4 Tage 3 5 ccm (= 1 Schutzeinheit) am 5—7 Tage 7 ccm i m empfohlen Gammaglobulin wird zur Masernprophylaxe mit 0 2—0 4 ccm pro kg Körpergewicht (höchstens 10 ccm) bei Verwendung eines ausländischen Präparates mit 40 mg/kg Körpergewicht dosiert Ein Vorteil des Gammaglobulins ist die gute Verträglichkeit und die geringe Gefahr der Hepatitisvirusübertragung Die *Indikation* zur Masernprophylaxe ist bei *allen exponierten schwerkranken und dystrophischen Kindern* gegeben wie bei solchen die an *Tuberkulose* leiden Soll in Anstalten oder Kindergemeinschaften die Masernprophylaxe durchgeführt werden so sind alle Kinder ab 5 Lebensmonat mit Gammaglobulin oder Rekonvaleszentenserum zu schützen Dabei ist zu bedenken daß ein Kind bereits im ersten Trimenon an Masern erkranken kann wenn die Mutter keine Masern durchgemacht hat Seltener wird die Masernprophylaxe bei einer Gravida die noch keine Morbilli gehabt hat im ersten Vierteljahr der Schwangerschaft zum Schutze der Frucht indiziert sein Eine *prophylaktische Abschwächung der Morbilli* die bei leichter Erkrankung den aktiven Erwerb von Antikörpern ermöglicht wird für schwache Kinder und Rekonvaleszenten empfohlen Sie bekommen am 5 Tage post infect 0 1 ccm Gammaglobulin pro kg Körpergewicht oder die halbe Rekonvaleszentenserumdosis injiziert

Rötelnprophylaxe

Wie die Masern werden auch die Röteln durch ein filterbares Virus übertragen Im ersten Lebenshalbjahr erkranken Kinder selten Die Empfänglichkeit für Röteln ist auch im späteren Alter weit geringer als für Masern so daß noch Erwachsene er

kranken. Der Kontagionsindex beträgt für die empfänglichen Personen etwa 15—20% (1). Da die Rubeolen gewöhnlich gutartig verlaufen ist zu ihrer aktiven Bekämpfung früher relativ wenig getan worden obwohl sie als Krankheitsbild seit langem bekannt sind. Erst die Mitteilung des australischen Augenarztes Gregg (2) daß Kinder deren Mutter in den ersten Monaten der Schwangerschaft an Rubeolen erkrankten Augenfehlbildungen (Cataracta congenita) aufwiesen stellte die Rotelninfektion in den letzten vergangenen Jahren in ein neues auch hinsichtlich der Prophylaxe beachtetes Licht. Die 1940 von Gregg in Sidney an Säuglingen gemachten Beobachtungen wurden später wiederholt bestätigt. Die infolge Rotelninfektion in den ersten Schwangerschaftswochen entstandenen Fehlbildungen an Auge und Herz sind am häufigsten.

Von den 78 von Gregg beobachteten Säuglingen mit einer Cataracta congenita hatten 44 zugleich ein Vitium cordis. Auch Taubheit, Vestibularsschäden, defekte Zahnanlage und Schäden in der Hirn- und Knochenentwicklung wurden bald darauf beschrieben. Häufigere Aborte infolge Rubeolenerkrankung während der Schwangerschaft sollen vorkommen.

In einer umfassenden Nachprüfung wurde festgestellt daß Cataracta durch Rotelninfektion der Mutter hauptsächlich in der 5. und eine Störung der Herzentwicklung in der 8.—9. Schwangerschaftswoche auftreten (5). Die Angaben über die Frequenz von Fehlbildungen an der Frucht durch Rotelninfektion der Mutter im ersten Vierteljahr der Schwangerschaft wird von verschiedenen Autoren zwischen 10% und 90% angegeben. Wesselhoft (6) gab 1947 einen Bericht über 5.1 infolge Rotelninfektion der Mutter geschädigte Kinder, denen er 111 gesunde gegenüberstellen konnte. Danach war in 90% mit einer Schädigung der Frucht durch Rubeolen während der Schwangerschaft zu rechnen. 2 Jahre später (7) berichtete der selbe Autor in einer größeren Zusammenstellung noch über 80% Fruchtschäden durch Rubeoleninfektion. Neuere Untersuchungen aus den USA (8) und Schweden (9) lassen nur noch in etwa 17% eine Schädigung des Kindes durch Rubeolenerkrankung der Mutter erkennen. Das Verhältnis der Mißbildungen bei Kindern von erkrankten zu den nicht an Roteln erkrankten Müttern (3:1) dürfte allerdings stärker differieren, wenn die durch natürlichen oder künstlichen Abort totgeborenen Früchte mitberücksichtigt worden wären. Iostam (10) schloß aus seinen Erfahrungen in Schweden, daß 3—5% der Taubstummheit durch Roteln und 10—20% der Fehlbildungen überhaupt durch eine Rubeoleninfektion der Mutter im Beginn der Gravidität zustande kommen.

Diese neuen, wenn auch anfangs unterschätzten Erkenntnisse erfordern eine Prophylaxe, die über die unvollkommene Expositionsprophylaxe hinausgeht. Es ist wiederholt vorgeschlagen worden, man solle eine aktive Immunisierung der jungen Mädchen dadurch betreiben, daß sie frühzeitig der Rotelninfektion ausgesetzt werden. Dieser Weg ist wohl für gesunde Schulkinder gangbar, aber doch nicht allgemein zu empfehlen, denn eine im großen Umfange einsetzende Exposition und Infektion würde eine erhöhte Durchseuchung und damit die verstärkte Gefahr für die graviden Frauen bzw. deren erwartete Kinder mit sich bringen.

Aktive Schutzimpfung

Durch die Übertragung von filtriertem Nasenrachensekret oder auch durch die Injektion von Serum Rubeolenkranker ist die künstliche Rotelninfektion gelungen (1). Auch die Züchtung des Virus ist möglich (11), so daß die Grundlagen für eine aktive Schutzimpfung gegeben sind. Einer Schutzimpfung mit lebendem Virus steht aber dasselbe Hindernis wie bei der aktiven Masern- und Varzellenschutzimpfung entgegen, nämlich die mögliche Infektionsübertragung durch den Impfling.

Passive Immunisierung

Daher hat zur Zeit die passive Immunisierung den Vorzug. Während nach Bass und Mitarb. (12) die Injektion von 12 ccm Gammaglobulin in den meisten Fällen ausreichte, die Erkrankung von Roteln zu verhindern, und auch Kaude (13) von günstigen Erfahrungen mit der Gammaglobulinprophylaxe in einem Auswandererlager berichtete, Stokes (14) sogar von vollkommenem Schutz sprach, konnten andere (15, 16) keine sichere Wirkung der Prophylaxe mit gewöhnlichem Gammaglobulin erkennen. Die Differenzen sind nicht nur durch die unterschiedliche Dosierung der Autoren und die manchmal zu kleine Zahl der Prüflinge zu erklären, sondern wahrscheinlich durch den unterschiedlichen Gehalt des Gammaglobulins an Antikörpern gegen das Rotelvirus mitbedingt.

Korns prüfte auch den Rotelschutz durch verschiedene Chargen von Gammaglobulin in einer Anstalt mit 4113 geistig abnormen Patienten. Die Empfänglichkeit für Rubeolen war während der Beobachtungszeit recht hoch: 0 bis 9-jährige 38,9%, 10 bis 14-jährige 20,9%, 15 bis 19-jährige 11%. Die Übertragbarkeit des gefundenen Erregers auf Affen wurde mittels Nasen-spülflüssigkeit nachgewiesen. Die Prophylaxe mit Gammaglobulin (0,2 ccm/kg Körpergewicht) ist von Korns in 3 Gruppen mit verschiedenen Chargen Gammaglobulin durchgeführt worden. Während in der ersten Gruppe kein Unterschied zwischen den mit Gammaglobulin gespritzten und alternierend nicht gespritzten Personen festzustellen war, ist in der zweiten Gruppe unter 45 mit Gammaglobulin Gespritzten 9mal und unter 60 Nichtgespritzten 11mal eine Rubeolenerkrankung eingetreten. Günstige Ergebnisse wurden in letzter Zeit auch von McDonald (18) aus England berichtet.

Bemerkenswert erscheinen die Untersuchungen mit *Gammaglobulin aus Rotelnrekonvaleszenten* von Anderson u. McLorrian (17), die 812 Frauen, die der Rotelninfektion ausgesetzt waren, spezifisches Gammaglobulin spritzten (424 mit 2 ccm und 288 mit 4 ccm). 9mal trat eine Rotelnkrankung auf. Diese Zahl besagt aber wenig, da die allgemeine Rotelnempfänglichkeit für Frauen im entsprechenden Alter nicht bekannt war.

In einem zweiten Experiment haben dieselben Autoren 24 Freiwillige künstlich mit Rubeolenvirus infiziert und 15 von ihnen 70 Std. später 4 ccm spezifisches Gammaglobulin injiziert. 8 erkrankten an Rubeolen gegenüber 3 von den 11 Unbehandelten. McDonald knüpfte an diesem Versuch, daß die Infektion zu schwer gewesen sei (18). Auch der dritte Versuch der Autoren verlief nicht sehr überzeugend. Von 45 Jungen, die während einer Rotelnepidemie mit 4 ccm Gammaglobulin aus Rekonvaleszenten serum gespritzt worden waren, erkrankten 7% von den unbehandelten Kontrollen 15%.

Aus allen Versuchen einer Rotelnprophylaxe mit einfachem wie spezifischem Gammaglobulin ist zu schließen, daß die passive Immunisierung nur teilweise gelingt und nicht verlässlich ist.

Um überhaupt eine Schutzwirkung erwarten zu können, sollte das Gammaglobulin spätestens innerhalb der ersten 3 Tage nach der Infektion, wenn möglich vor der Exposition gegeben werden (14). Trotz Gammaglobulingabe und folgenden Schutzes der Mutter vor der Rotelnkrankung scheint es nach einer Einzelbeobachtung möglich zu sein, daß das Kind sogar durch eine inapparente Rotelninfektion der Mutter geschädigt wird (19). Eine Überlegenheit des Rekonvaleszenten serum Gammaglobulins läßt sich aus den bislang vorliegenden Berichten zur Zeit nicht ablesen. Gammaglobulin aus Rekonvaleszenten serum wird in Deutschland noch nicht hergestellt, jedoch in Schweden und den USA. Die Wirkungsdauer beträgt 2–3 Wochen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die experimentellen Grundlagen für eine *aktive Rubcolenschut-impfung* zwar vorhanden sind, daß die praktische Durchführung aber zur Zeit noch nicht zu diskutieren ist.

Dagegen hat sich die *passive Immunisierung* mit Gammaglobulin mindestens 0,2 ccm/kg Körpergewicht in den ersten 3 Tagen nach der Infektion verabreicht, in mehreren Versuchsreihen bewährt. Ihre Schutzwirkung ist aber *keineswegs sicher* oder gar so verläßlich wie die Gammaglobulinprophylaxe gegen Morbillen. So weit vorhanden sollte aus theoretischen Erwägungen heraus, wenn auch praktisch nicht bewiesen, spezifisches Gammaglobulin aus *Rotelnrekonaleszenten*serum zur Prophylaxe eingesetzt werden. Die *Schutzdauer* beträgt höchstens 3 Wochen. Das wichtigste *Indikationsgebiet* der Rotelnprophylaxe durch Immunisierung liegt im Schutz der *graviden Mutter* vor der Rotelnkrankung in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft. Zu dieser Zeit ist eine Rotelnvirusinfektion für die Frucht am gefährlichsten. Nach neueren Erfahrungen führt sie in mindestens 17% zu einer Schädigung des Kindes. *Mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln muß daher die Rotelninfektion der Frau im ersten Drittel der Gravidität verhütet werden.*

Windpockenprophylaxe

Die Varizellen sind wegen ihrer leichten Übertragbarkeit eine ausgesprochene Kinderkrankheit. Mutterliche Antikörper scheinen nicht diaplazentar übertragbar zu sein, so können bereits Säuglinge, ja sogar Frühgeborene erkranken (1, 22). Eine Impfprophylaxe ist bei der Häufigkeit und relativen Gutartigkeit der Erkrankung nicht von allgemeinem Interesse. Dagegen wäre eine wirksame Prophylaxe beim Auftreten von Varizellen in Anstalten oder Kindergemeinschaften wünschenswert.

Die *aktive Immunisierung* ist von Kling (2) versucht worden, nachdem ihm die künstliche Übertragung der Varizellen von Mensch zu Mensch durch Venmpfung von Varizellenblaseninhalt gelungen war. In einer ersten Mitteilung (1913) berichtete er von 58 durch Lanzetten Skarifikation künstlich erzeugten *Varicellae inoculatae*.

Am 8 Tage nach der kutanen Infektion trat eine Papel auf, der sich gleich ein Bläschen bildete auf. Die Impfreaktion blieb lokalisiert, trat jedoch — wie er später mitteilte (1915) — nur bei 77% der Geimpften ein. Von 31 in dieser Art vorbehandelten Säuglingen einer Stockholmer Anstalt erkrankte nur einer an Varizellen gegenüber 44 von 64 nichtgeimpften Kontrollkindern.

Kling bezeichnete diese Inokulation von Varizellenblaseninhalt als *Varicellation*. Sein günstiges Impfergebnis ist nur in wenigen der in der Folge in großer Anzahl erschienenen Publikationen bestätigt worden.

Es ist überhaupt schwer, aus der großen Zahl der Mitteilungen über die Varzellenschutzimpfung ein Gesamtergebnis zu bekommen, da bereits über den Wert der Lokalreaktion verschiedene Meinungen bestehen. Manche Autoren forderten die lokale Reaktion als Voraussetzung für eine Immunitätsbildung (3, 4, 5), andere (6) fanden auch ohne Lokalreaktion einen Varzellenschutz. Da jedoch nicht alle exponierten Kinder an Varzellen erkrankten, sondern — wie Kleinschmidt (7) betonte — die Disposition dazu vorhanden sein muß, ist auch nicht bei allen der Varicellation Unterworfenen eine Lokalreaktion zu erwarten.

Passive Immunisierung

Daher hat zur Zeit die passive Immunisierung den Vorzug. Während nach Bass und Mitarb. (12) die Injektion von 12 ccm Gammaglobulin in den meisten Fällen ausreichte, die Erkrankung von Roteln zu verhindern, und auch Kaude (13) von günstigen Erfahrungen mit der Gammaglobulinprophylaxe in einem Auswandererlager berichtete, Stokes (14) sogar von vollkommenem Schutz sprach, konnten andere (15, 16) keine sichere Wirkung der Prophylaxe mit gewöhnlichem Gammaglobulin erkennen. Die Differenzen sind nicht nur durch die unterschiedliche Dosierung der Autoren und die manchmal zu kleine Zahl der Prüflinge zu erklären, sondern wahrscheinlich durch den unterschiedlichen Gehalt des Gammaglobulins an Antikörpern gegen das Rotelvirus mitbedingt.

Korns prüfte auch den Rotelschutz durch verschiedene Chargen von Gammaglobulin in einer Anstalt mit 4113 geistig abnormen Patienten. Die Empfänglichkeit für Rubeolen war während der Beobachtungszeit recht hoch: 0 bis 9jährige 33,9%, 10 bis 14jährige 20,9%, 15 bis 19jährige 11%. Die Übertragbarkeit des gefundenen Erregers auf Affen wurde mittels Nasen-spülflüssigkeit nachgewiesen. Die Prophylaxe mit Gammaglobulin (0,2 ccm/kg Körpergewicht) ist von Korns in 3 Gruppen mit verschiedenen Chargen Gammaglobulin durchgeführt worden. Während in der ersten Gruppe kein Unterschied zwischen den mit Gammaglobulin gespritzten und alternierend nicht gespritzten Personen festzustellen war, ist in der zweiten Gruppe unter 45 mit Gammaglobulin Gespritzten 9mal und unter 60 Nichtgespritzten 35mal eine Rubeolenerkrankung eingetreten. Günstige Ergebnisse wurden in letzter Zeit auch von McDonald (18) aus England berichtet.

Bemerkenswert erscheinen die Untersuchungen mit Gammaglobulin aus Rotelnrekonvaleszenten-serum von Anderson u. McLorran (17), die 812 Frauen, die der Rotelninfektion ausgesetzt waren, spezifisches Gammaglobulin spritzten (424 mit 2 ccm und 288 mit 4 ccm). 9mal trat eine Rotelnkrankung auf. Diese Zahl besagt aber wenig, da die allgemeine Rotelnempfänglichkeit für Frauen im entsprechenden Alter nicht bekannt war.

In einem zweiten Experiment haben dieselben Autoren 24 Freiwillige künstlich mit Rubeolenvirus infiziert und 15 von ihnen 70 Std. später 4 ccm spezifisches Gammaglobulin injiziert. 8 erkrankten an Rubeolen gegenüber 3 von den 11 Unbehandelten. McDonald kritisierte an diesem Versuch, daß die Infektion zu schwer gewesen sei (18). Auch der dritte Versuch der Autoren verlief nicht sehr überzeugend. Von 45 Jungen, die während einer Rotelnepidemie mit 4 ccm Gammaglobulin aus Rekonvaleszenten-serum gespritzt worden waren, erkrankten 7% von den unbehandelten Kontrollen 15%.

Aus allen Versuchen einer Rotelnprophylaxe mit einfachem wie spezifischem Gammaglobulin ist zu schließen, daß die passive Immunisierung nur teilweise gelingt und nicht verläßlich ist.

Um überhaupt eine Schutzwirkung erwarten zu können, sollte das Gammaglobulin spätestens innerhalb der ersten 3 Tage nach der Infektion, wenn möglich vor der Exposition gegeben werden (14). Trotz Gammaglobulingabe und folgenden Schutzes der Mutter vor der Rotelnkrankung scheint es nach einer Einzelbeobachtung möglich zu sein, daß das Kind sogar durch eine inapparente Rotelninfektion der Mutter geschädigt wird (19). Eine Überlegenheit des Rekonvaleszenten-serum Gammaglobulins läßt sich aus den bislang vorliegenden Berichten zur Zeit nicht ablesen. Gammaglobulin aus Rekonvaleszenten-serum wird in Deutschland noch nicht hergestellt, jedoch in Schweden und den USA. Die Wirkungsdauer beträgt 2—3 Wochen.

Zusammenfassung

Die *aktive Schutzimpfung* gegen Varizellen auch *Varicellation* genannt erzeugt *keinen verlässlichen Schutz*. Mit ihrer Hilfe kann gegebenenfalls eine *Beschleunigung des Ablaufs einer Epidemie* erzielt werden. Eine verlässliche *passive Immunisierung*, ist weder mit Rekonvaleszentenserum noch mit Gammaglobulin erreichbar, obwohl ihre Fähigkeit zur Virusneutralisation einen mehr oder weniger ausgeprägten Varzellenschutz erkennen läßt. Eine Varzellenschutzprophylaxe mit Hilfe von hochdosiertem Rekonvaleszentenserum oder Gammaglobulin wird man aber nur dann versuchen bzw. empfehlen wenn z. B. die Infektion eines Schwerkranken bzw. die Varzellenausbreitung in einem Kinderkrankenhaus mit allen Mitteln verhütet werden soll.

Mumpsprophylaxe

Mumps ist — verglichen mit Morbillen oder Varizellen — weniger contagios und gilt als relativ gutartige Infektionskrankheit (1). Am günstigsten ist seine Prognose vor dem 10. Lebensjahr. Kinder bis zu 2 Jahren erkranken selten. In Gebieten, die lange von Mumps frei blieben, können aber bis zwei Drittel der Gesamtbevölkerung erkranken (2). Nach neueren epidemiologischen Studien (3, 5, 6) ist anzunehmen, daß 40% der Mumpsvirusinfektionen unerkannt verlaufen. Zum gleichen Ergebnis kamen Henle u. Mitarb. (38) nach experimenteller Infektion von Kindern. Von 15 blieben 8 ohne Erkrankung, obwohl bei 11 davon sogar Mumpsvirus im Speichel nachgewiesen wurde.

Müller untersuchte 1363 Personen aller Altersklassen in Hamburg mit der Komplementbindungssreaktion. Seren der 0 bis 5jährigen Kinder waren in 2% der 6 bis 10jährigen in 59% und der 11 bis 15jährigen wie auch die der 16 bis 30jährigen Kinder und Erwachsenen in 82% mit einem Mindesttiter von Serumverdünnung 1:3 positiv.

Die bei Mumps vorkommenden *Komplikationen* — im Kindesalter bevorzugt die Meningo-Enzephalitis (0—11%) nach der Pubertät die Erkrankung der Geschlechtsdrüsen (18% Orchitis bei Männern [11]) — erfordern besonderes Interesse für eine Schutzimpfung oder passive Immunisierung in Gemeinschaften.

Aktive Schutzimpfung

Die aktive Schutzimpfung gegen Mumps erhielt neue Impulse, als die Schwierigkeiten in der Zucht des Virus (4) beseitigt und die Antikörperbestimmung im Vergleich zur Mumpsresistenz des Menschen möglich waren (5, 6). Eine aktive Mumpschutzimpfung ist nach 2 Prinzipien durchgeführt worden: *mit inaktiviertem Virus* (5) oder *mit modifiziertem lebenden Virus* (18).

Die Intrakutanimpfung mit 0,1 ccm Blut von Mumpskranken (7) wie Impfversuche am Affen (12—14) sind schon früher gemacht worden. Aber erst die experimentell am Affen nachgewiesene Erzeugung von Antikörpern nach der Impfung mit inaktiviertem Virus gab die Grundlage für die Untersuchungen der letztvergangenen Jahre (5), die wir hauptsächlich amerikanischen Forschungen verdanken.

Tierversuch

Enders u. Mitarb. führten 1945 erstmals *Affenversuche mit inaktiviertem Virus* durch. Die Inaktivierung erfolgte durch 0,3% Formalin mit oder ohne zusätzliche

Manche Autoren (3, 8, 9, 11, 12) sahen neben vollkommenem Schutz auch eine Abschwächung der Varzellenerkrankung als Impffolge. Die experimentell durchgeführte Zweitimpfung mit Varzellenblaseninhalt blieb ohne Reaktion (3). Im Blute soll sich als Impfreaktion eine Vermehrung der Plasmazellen finden.

Zur Vorbeugung gegen die Übertragung von Infektionskrankheiten wie Lues und Tuberkulose hat Gyllenscard den mit physiologischer Kochsalzlosung verdünnten Varzellenblaseninhalt vor der intrakutanen Verimpfung eine halbe Stunde lang auf 56° erhitzt. Wie wir heute wissen, wurde diese Maßnahme nicht zur Abwehr einer Inokulationshepatitis ausreichen.

Nach der intrakutanen Injektion von 0,1 ccm der genannten Aufschwemmung trat bei 41 Kindern innerhalb von 24 Stunden eine 5–15 mm große Rötung an der Injektionsstelle auf. Diese Reaktion wurde von Gyllenscard als Impfverfolg gedeutet. White sah nach der intrakutanen Injektion einer Glycerin-Aufschwemmung von Varzellenblaseninhalt erst am 3. Tage eine lokale Entzündung und am 7. Tage eine Blase oder Pustel.

Die Impfmethode wechselte in den verschiedenen Versuchen. Während Kling den klaren Varzellenblaseninhalt durch Skarifikation mit 6 Lanettenstichen inokulierte, injizierte andere den Inhalt aus Kantharidenblasen, die sie bei Varzellenkranken erzeugt hatten. Auch Verdünnungen des Varzellenblaseninhalts wie Blut, Serum und Liquor von Varzellenkranken sind zur sub- und intrakutanen Impfung verwendet worden (4, 20).

Als günstiges Ergebnis der Varzellation wurde die *Beschleunigung des Ablaufs einer Epidemie* genannt (7, 10). Das kann in der Tat in einer Anstalt oder Kindergemeinschaft vorteilhaft sein, wenn sich nicht — wie nach unseren Beobachtungen — eine auffällig starke Erkrankung anschließt. Außerdem ist zu bedenken, daß die künstlich mit Varzellenvirus Infizierten selbst zur Infektionsquelle werden können (13). Daher empfehlen wir die Varzellation nach bisher bekanntem Verfahren nicht.

Passive Immunisierung

Die passive Immunisierung gegen Varzellen ist kurz nach Bekanntwerden der wirksamen Masernprophylaxe mit *Rekonvaleszentenserum* versucht worden. Blacksan u. Mitarb. (23) gaben 5 ccm i. m. und berichteten, daß nur 7 von 22 so Vorbehandelten leicht an Varzellen erkrankten. Eine ganze Reihe von Publikationen bestätigte die Schutzwirkung des Varzellen-Rekonvaleszentensersums, das nach Wallgren 1 bis 8 Tage nach dem Fieberabfall entnommen und in der Menge von 3–6 ccm am 1 bis 4 Inkubationstage injiziert werden soll. Neben einer *Abschwächung des Krankheitsverlaufes* wurde eine *Verlängerung der Inkubationszeit* bis zu 4 Wochen beobachtet. Nachdem die Viruszüchtung gelungen war, konnte objektiv die Neutralisation des Virus mit Hilfe von Varzellen-Rekonvaleszentenserum studiert werden. Die Neutralisationskraft des Rekonvaleszentensersums ist in der Tat erhöht. Das wurde eine Erklärung für die Abschwächung des Varzellenverlaufs nach Rekonvaleszenten-Seruminjektion geben. *Eine verlässliche Schutzwirkung ist jedoch weder mit Varzellen-Rekonvaleszentenserum noch durch prophylaktisch verabfolgtes Erwachsenenserum zu erreichen* (26, 27, 28).

Auch mit *Gammaglobulin* wurde eine Immunisierung gegen Varzellen versucht. Aber die Berichte darüber sind uneinheitlich und das *Gesamtergebnis zweifelhaft*. Während Funkhauser in einem Kinderheim nach Auftreten einer Windpockenerkrankung 70 von 77 Kindern mit 2–5 ccm Gammaglobulin schützen konnte und 4 von den vorbehandelten Kindern nur leicht erkrankten, konnten Janeway (31) und Sala (32) keine Schutzwirkung erkennen.

Passive Immunisierung

Versuche einer passiven Immunisierung gegen Mumps sind 1915 erstmals von Heß durchgeführt worden. Damals sind 17 Kindern 6—8 ccm *Rekonvaleszentenserum* intramuskular injiziert worden. Keins der geimpften Kinder erkrankte, obwohl sie weiter im Mumpsmilieu lebten. Der bei gesunden Kindern durchgeführte Versuch wurde später bestätigt (22), angeblich auch hinsichtlich der vorbeugenden Wirkung von *Rekonvaleszentenserum* gegen Komplikationen (23).

Während bei 107 Mumpskranken ohne Serumgabe 23 von 107 eine Orchitis erlitten, waren es nach der Gabe von Rekonvaleszentenserum nur 5 von 113. Danach wurde behauptet, daß mit großen Dosen (20 ccm Rekonvaleszentenserum) Mumpskomplikationen zu verhüten seien. — Dieser Optimismus wird durch neuere Untersuchungen (29) gedämpft, in denen trotz hoher Dosierung (40 ccm) Rekonvaleszentenserums 16 % von 86 Jugendlichen und Erwachsenen eine Orchitis bekamen.

Mehrere Autoren (24–26) bestätigten die immunisierende Wirkung des Mumps Rekonvaleszentenserums; andere sahen trotz Injektion großer Mengen keinen sicheren Schutz. Meistens war allerdings eine *Abschwächung der Erkrankung* zu erkennen. Besser scheint sich dagegen die präventive Anwendung von *Rekonvaleszentenserum*, *Gammaglobulin* zu bewahren. Von 51 jungen Soldaten, die mit 20 ccm spezifischen *Gammaglobulin* behandelt wurden, bekamen 7,8% eine Orchitis, gegen 27,8% der alternierend unbehandelt gebliebenen Kontrollen (30–31).

Erwachsenenblutinjektionen sind wirkungslos (27). Hiermit steht das *Versagen des Gammaglobulins* bei exponierten Kindern im Einklang, das trotz seines 15- bis 20fach konzentrierteren Gehalts an komplementbindenden Antikörpern keinen Schutz gegen die Mumpserkrankung gewährte. Dagegen sind nur die günstigen Ergebnisse von Kaude u. Mitarb. (33) zu nennen, die 1952/53 von der verlässlichen prophylaktischen Wirkung des *Gammaglobulins* berichteten.

Zusammenfassung

Eine wirksame *aktive Immunisierung* gegen Mumps scheint möglich zu sein, nachdem in den USA tierversimentell wie beim Menschen der über ein Jahr reichende *Nachweis von Antikörpern* nach der Mumpsvirusimpfung gelungen ist. Der *Impfstoff* ist in den USA im Handel (z. B. als Mumpsvakzine Lederle in 1- oder 3-ccm Abfüllung für 1 bzw. 5 Impfungen). Die Bedeutung einer aktiven Mumps Schutzimpfung ist zur Zeit noch nicht abzuschätzen. Sie wird für Einzelfälle, besonders für gefährdete Erwachsene in Gemeinschaften reserviert bleiben. *Vor der Impfung* ist eine *Antikörperprüfung* zu empfehlen, dabei sind Neutralisationstest, Komplementbindungstest wie die Hautprüfung verwendbar (34).

Wenn passiv überhaupt ein Schutz mit *Mumps Rekonvaleszentenserum* übertragen wird, so ist er auf 2–3 Wochen begrenzt. Das Rekonvaleszentenserum soll möglichst 2–3 Wochen nach Erkrankung von mehreren Spendern gewonnen und frühzeitig, spätestens 7 Tage nach der Infektion hochdosiert verabfolgt werden. Ein *zuverlässiger Schutz* ist nicht zu erreichen, aber bei frühzeitiger Gabe ist mit einer *Abschwächung der Erkrankung* zu rechnen. Dasselbe Ergebnis ist mit dem aus Rekonvaleszentenserum gewonnenen *spezifischen Gammaglobulin* (0,3 ccm/kg Körpergewicht) zu erwarten, insbesondere hinsichtlich der Verhütung von Komplikationen. Eine *Indikation* zum Versuch einer passiven Immunisierung gegen Mumps ist daher bei gefährdeten Er-

Virusprazipitation Komplementbindende Antikörper waren noch nicht nach 5 Tagen jedoch 8—10 Tage post vaccinationem im Serum nachweisbar Der Impfschutz wurde durch intraglanduläre Virus Superinfektion in die Parotis geprüft Etwa zwei Drittel der geimpften Tiere zeigten 6—14 Wochen post vaccinationem eine verstärkte Abwehr gegen die virulente Prüfinfektion Manche erwiesen sich aber trotz vorhandener Antikörper nicht resistenter als die vorbehandelten Kontrollen

Allerdings pflegt die Antikörperbildung meistens mit der Entwicklung der Immunität einherzugehen so daß die Messung der konstanteren V Antikörper zu ihrer Prüfung empfohlen wurde (36) Aufgrund von Erfahrungen an geimpften Menschen die später einer Mumpsinfektion ausgesetzt waren ist sogar behauptet worden daß sich neutralisierende Antikörper titer und Immunität weitgehend decken Eine diagnostische Überlegenheit gegenüber dem Komplementbindungs- oder Hauttest (Enders) ließ sich nicht nachweisen

Impfung beim Menschen

Nachdem auch beim Menschen die Antikörperbildung im Serum nach der Mumpsvirusimpfung festgestellt war (8 9 34) setzten sich besonders Henle u Mitarb für das Studium der Schutzimpfung ein Ein Großteil der Impfversuche wurde an Menschen in Alaska durchgeführt wo über 8 Jahre lang keine Mumpsepidemie mehr beobachtet worden war Die Impfungen wurden mit 4 verschiedenen Impfstoffen gemacht

Während eine Impfstoff Charge durch Alkoholprazipitation infizierter Allantois Flüssigkeit gewonnen wurde sind 3 andere durch Zentrifugieren mit 10- bis 20facher Viruskonzentration hergestellt worden Bei 2 Vakzinen dienten 0.5% Formalin in den anderen Ultraviolettstrahlen zur Virusinaktivierung 1—4 ccm davon subkutan injiziert wurden im allgemeinen gut vertragen 4 von 65 Impflingen die die höhere Impfdosis erhalten hatten bekamen eine Temperatursteigerung und klagten über Krankheitsgefühl Obwohl die Hoherdosierung zu starkerer Antikörperbildung bei geimpften mumpsempfindlichen Personen führte wird sie von den Autoren nicht nur wegen der schlechteren Verträglichkeit sondern auch wegen der Kostspieligkeit der Vakzineherstellung nicht empfohlen

Die Wirkung der Impfung wurde mit Hilfe der komplementbindenden Antikörper und des Hamagglutination Hemmtests vor und einige Wochen nach der Impfung kontrolliert Der Maximalspiegel war nach 2—3 Wochen festzustellen bei 18—30% der mit 1 oder 2 ccm geimpften Personen ist kein Antikörpertiter gefunden worden Die Kontrollen zeigten daß der höhere Antikörpertiter die längere Nachweisbarkeit garantiert Während einer 9—12 Monate nach der Impfung auftretenden Mumpsepidemie erkrankten von 250 geimpften Studenten 46 also 18.4% gegen 63 also 32.6% von 193 nichtgeimpften Kontrollen Bevorzugt erkrankten Personen die nach der Impfung nur eine schwache Antikörperbildung aufwiesen immun blieben jene mit einem Titer über 1:16 — Vielleicht sind die Ergebnisse durch zwei oder dreimalige Impfung zu verbessern?

Die Dauer der infolge aktiver Immunisierung mit inaktivem Mumpsvirus erreichten Immunität kann nach diesen amerikanischen Versuchen über 1 Jahr betragen

Versuche einer aktiven Mumpsschutzimpfung mit virulentem Virus sind durch Spray Inhalation virushaltiger Flüssigkeit durchgeführt worden (18 19) Das verwendete Virus war zuvor durch Ei Passagen in seiner Virulenz abgeschwächt worden Von 410 früher nicht infizierten Kindern erkrankten 6 nach der Inhalation mit einer leichten Parotitis Über 90% antworteten mit einer Antikörperbildung Die experimentelle Immunitätsprüfung der vorbehandelten Kinder ließ im Vergleich mit den unbehandelten Kontrollen einen deutlichen Schutz erkennen Aktive Impfversuche dieser Art rechtfertigen selbstverständlich noch keine Empfehlung für die Praxis

III von 159 Jungen im Alter von 6—15 Jahren 0,3 ccm Gammaglobulin pro kg Körpergewicht injiziert. Während von 130 unbehandelten Kontrollen 60 mit einer ikterischen Hepatitis erkrankten, bekam keiner der mit Gammaglobulin Vorbehandelten einen Ikterus. Auch bei den anikterisch verlaufenden Erkrankungen zeigte sich der Schutz des Gammaglobulins in geringerer Krankheitszahl und durch leichtere Krankheitsform. Nicht ganz so günstig wirkte sich der Schutz bei den Mädchen und Frauen aus.

Im gleichen Jahre wurde ein Schutzversuch mit Gammaglobulin bei Soldaten gemacht, in deren Einheiten die infektiöse Hepatitis endemisch auftrat. Die prophylaktische Injektionsdosis betrug 0,12—0,15 ccm/kg Körpergewicht, also durchschnittlich 10 ccm Gammaglobulin pro Mann. Das Hepatitis Morbiditätsverhältnis lag beim Vergleich von 1732 Vorbehandelten gegen 10 326 unbehandelten Kontrollen zwischen 1/4 und 1/8. Nach einer Mitteilung von Havens u. Paul (9) erkrankten die Kontrollen sogar 11fach häufiger an ikterischer Hepatitis als die mit Gammaglobulin geschützten Kinder. In den letztgenannten Untersuchungen sind 0,12—0,24 ccm Gammaglobulin pro kg Körpergewicht verabfolgt worden.

Von besonderem Interesse sind die 1951 von Stokes u. Mitarb. veröffentlichten Erfolge. Patienten und Personal eines Heims geistig abnormer Kinder und erwachsener Männer bis zum Alter von 75 Jahren wurden in alternierender Reihenfolge mit Gammaglobulin vorbehandelt bzw. unbehandelt gelassen.

Ausgeschlossen wurden selbstverständlich alle Personen, die bereits eine Gelbsucht durchgemacht hatten. Sie wohnten in 5 verschiedenen Pavillons der Anstalt, in der die Hepatitis epidemica seit Monaten auftrat. Alle Versuchsteilnehmer lebten unter gleichen Bedingungen und konnten über Monate kontrolliert werden. Das Ergebnis zeigt Tab. 2 (10).

Tab. 2 Hepatitisschutz durch Gammaglobulin in einer Anstalt (Stokes u. Mitarb. 1951)

	Gesamtzahl	anikterische Hepatitis	ikterische Hepatitis epidemica
Gammaglobulin 0,12 ccm/kg	245	4	5
Kontrollen (nicht vorbehandelt)	264	1	44

Dazu ist zu sagen, daß 4 von den 5 prophylaktisch mit Gammaglobulin Gespritzten in den ersten 8 Tagen nach der Injektion erkrankten, also wohl schon vor der Injektion infiziert waren.

In einer anderen Beobachtungsreihe (11) wurde bei Schwestern einer Entbindungsanstalt und Kinderklinik mit hoher Hepatitis morbidität ein guter prophylaktischer Erfolg durch Gammaglobulin erzielt.

Auch die Familienprophylaxe mit Gammaglobulin ist günstig beurteilt worden. Von 95 Erwachsenen und Kindern, die vorbeugend bei Hepatitiserkrankungen eines Angehörigen 0,02 ccm Gammaglobulin pro kg Körpergewicht verabfolgt bekamen, erkrankte nur einer im Gegensatz zur gleichgroßen Kontrollgruppe, in der 13 eine Hepatitis bekamen. Mit dieser geringen Gammaglobulinmenge hatte schon Stokes (10) einen sehr günstigen Hepatitisschutz sehen können. Das Erkrankungsverhältnis bei Lehrern und Schülern einer Anstalt war 1/35 bei den mit Gammaglobulin Geschützten gegen über 1/2 bei den Ungeschützten.

Eine wesentliche Ergänzung hierzu brachten die exakt durchgeführten Untersuchungen von Drake u. Ming (12). Unter Einbeziehung der Eiweißlabilitätsproben in die klinische Untersuchung fanden sie, daß die mit 0,01—0,02 ccm Gammaglobulin pro kg Körpergewicht gespritzten Anstaltsinsassen wohl viel seltener an einer ikterischen He-

wachsenen (z. B. in Kasernen oder sonstigen Gemeinschaften) auch bei der gefährdeten Gravida (35) im Kindesalter dagegen selten gegeben. Bei der Erkrankung junger Männer an Mumps wird *Rekonaleszentenserum* oder *spezifisches Gammaglobulin* zur Vorbeugung gegen Orchitis empfohlen.

Hepatitisprophylaxe

Die infektiöse oder epidemische Hepatitis gehört zu den Krankheiten, deren Bekämpfung durch prophylaktische Maßnahmen nicht nur möglich, sondern auch notwendig erscheint. Wir meinen hier nicht nur die Absonderung der Kranken, wie die Sterilisationsmaßnahmen zur Verhütung der Inokulationshepatitis oder die (in der Bundesrepublik seit 1954 wieder aufgehobene) Meldepflicht der Erkrankung (1), sondern die passive Immunisierung. Dabei ist besonders an die Prophylaxe in größeren Gemeinschaften zu denken, in denen bis zu 80% der Angehörigen im Laufe von Monaten infiziert werden können (2). Auch die Prophylaxe bei gefährdeten Familienangehörigen kommt in Frage, da bei Auftreten einer Hepatitis $\frac{1}{3}$ aller Familienmitglieder erkranken kann (3). Ferner zeigte sich, daß eine Hepatitisvirusinfektion während der Schwangerschaft zur Schädigung der Frucht oder zum Abort führen kann (s. 5, 6).

Aktive Schutzimpfung

Eine aktive Schutzimpfung gegen die infektiöse Hepatitis gibt es zur Zeit nicht. Immerhin sind 2 Versuche in diesem Zusammenhang erwähnenswert, obwohl sich ihre Nachahmung verbietet. Drake u. Mitarb. (22) verglichen die Wirkung des in der Gewebekultur gezüchteten mit dem im Hühnerembryo gewachsenen Hepatitisvirus bei Freiwilligen. Die Versuchspersonen beider Gruppen bekamen 38 Tage nach der Infektion eine Hepatitis; mit dem kulturell gezüchteten Virus Infizierte bekamen einen Ikterus, sie erwiesen sich aber gegen eine natürliche Hepatitisinfektion immun.

Aufgrund früherer Untersuchungen (1948) über die Inaktivierung von Hepatitisviren im Blut durch Ultraviolettstrahlen haben Stokes u. Mitarb. Amnionflüssigkeit von Eiern, die zur Viruspassage gedient hatten, bestrahlt. Davon wurde zum intrakutanen Hauttest auf Hepatitis 0,1 ccm intrakutan injiziert. Die Bewertung des Hauttests erfolgte analog der intrakutanen Tuberkulinprobe, jedoch bereits 24 bzw. 36 Std. post injectionem. In epidemiologischen Studien reagierten 97% der Erkrankten mit diesem Test positiv. Bei der Serumhepatitis fällt der Test negativ aus.

Nach neueren Untersuchungen darf man allerdings nicht annehmen, daß eine Inaktivierung des Hepatitisvirus durch Ultraviolettbestrahlung gelingt. Der Hauttest ist daher erst dann zulässig, wenn eine sichere Virusinaktivierung erfolgen kann.

Während einer Hepatitisepidemie erkrankten interessanterweise nur 5 von 320 früher auf diese Weise vorgetesteten Personen gegenüber 112 von 825, bei denen der Test nicht angewendet worden war (22). Das mag Zufall sein. Eine infolge des Hepatitistests eingetretene mapparente Infektion und dadurch gebildete aktive Immunität ist aber auch denkbar und erwogen worden.

Passive Immunisierung

Es ist ein Verdienst des Pathaters Stokes, daß er mit Neeffe (7) bereits 1944 das Gammaglobulin zur passiven Immunisierung gegen Hepatitis anwendete. Nachdem bereits 80 Hepatitis-erkrankungen in einem Sommerlager aufgetreten waren, erhielten

29 von 159 Jungen im Alter von 6—15 Jahren 0.3 ccm Gammaglobulin pro kg Körpergewicht injiziert. Während von 130 unbehandelten Kontrollen 50 mit einer ikterischen Hepatitis erkrankten, bekam keiner der mit Gammaglobulin Vorbehandelten einen Ikterus. Auch bei den anikterisch verlaufenden Erkrankungen zeigte sich der Schutz des Gammaglobulins in geringerer Krankheitszahl und durch leichtere Krankheitsform. Nicht ganz so günstig wirkte sich der Schutz bei den Mädchen und Frauen aus.

Im gleichen Jahre wurde ein Schutzversuch mit Gammaglobulin bei Soldaten gemacht, in deren Einheiten die infektiöse Hepatitis endemisch auftrat. Die prophylaktische Injektionsdosis betrug 0.12—0.15 ccm/kg Körpergewicht, also durchschnittlich 10 ccm Gammaglobulin pro Mann. Das Hepatitis Morbiditätsverhältnis lag beim Vergleich von 1732 Vorbehandelten gegen 10326 unbehandelten Kontrollen zwischen 1:4 und 1:8. Nach einer Mitteilung von *Havens u. Paul* (9) erkrankten die Kontrollen sogar 11fach häufiger an ikterischer Hepatitis als die mit Gammaglobulin geschützten Kinder. In den letztgenannten Untersuchungen sind 0.12—0.24 ccm Gammaglobulin pro kg Körpergewicht verabfolgt worden.

Von besonderem Interesse sind die 1951 von *Stokes u. Mitarb.* veröffentlichten Erfolge. Patienten und Personal eines Heims geistig abnormer Kinder und erwachsener Männer bis zum Alter von 75 Jahren wurden in alternierender Reihenfolge mit Gammaglobulin vorbehandelt bzw. unbehandelt gelassen.

Ausgeschlossen wurden selbstverständlich alle Personen, die bereits eine Gelbsucht durchgemacht hatten. Sie wohnten in verschiedenen Pavillons der Anstalt, in der die Hepatitis epidemica seit Monaten auftrat. Alle Versuchsteilnehmer lebten unter gleichen Bedingungen und konnten über Monate kontrolliert werden. Das Ergebnis zeigt Tab. 2 (10).

Tab. 2 Hepatitisschutz durch Gammaglobulin in einer Anstalt (*Stokes u. Mitarb.* 1951)

	Gesamtzahl	anikterische Hepatitis	ikterische Hepatitis epidemica
Gammaglobulin 0.12 ccm/kg	248	4	5
Kontrollen (nicht vorbehandelt)	264	1	44

Dazu ist zu sagen, daß 4 von den 5 prophylaktisch mit Gammaglobulin Gespritzten in den ersten 8 Tagen nach der Injektion erkrankten, also wohl schon vor der Injektion infiziert waren.

In einer anderen Beobachtungsreihe (11) wurde bei *Schwestern* einer Entbindungsanstalt und Kinderklinik mit hoher Hepatitis morbidität ein guter prophylaktischer Erfolg durch Gammaglobulin erzielt.

Auch die Familienprophylaxe mit Gammaglobulin ist günstig beurteilt worden. Von 95 Erwachsenen und Kindern, die vorbeugend bei Hepatitiserkrankungen eines Angehörigen 0.02 ccm Gammaglobulin pro kg Körpergewicht verabfolgt bekamen, erkrankte nur einer im Gegensatz zur gleichgroßen Kontrollgruppe, in der 13 eine Hepatitis bekamen. Mit dieser geringen Gammaglobulinmenge hatte schon *Stokes* (10) einen sehr günstigen Hepatitisschutz sehen können. Das Erkrankungsverhältnis bei Lehrern und Schülern einer Anstalt war 1:35 bei den mit Gammaglobulin Geschützten gegen über 1:2 bei den Ungeschützten.

Eine wesentliche Ergänzung hierzu brachten die exakt durchgeführten Untersuchungen von *Drake u. Ming* (12). Unter Einbeziehung der Eiweißlabilitätsproben in die klinische Untersuchung fanden sie, daß die mit 0.01—0.02 ccm Gammaglobulin pro kg Körpergewicht gespritzten Anstaltsinsassen wohl viel seltener an einer ikterischen He-

patitis erkrankten als die Kontrollen, daß aber die Zahl der anikterisch verlaufenden Hepatitiden gemessen an pathologischen Labilitätsreaktionen in beiden Gruppen gleichgroß war (s. Tab. 3).

Tab. 3 Hepatitischutz durch Gammaglobulin (Drake u. Ming [12])

	Gesamtzahl	anikterische Hepatitis	ikterische Hepatitis epidemica
Vorbehandelt mit 0.01—0.02 ccm Gammaglobulin pro kg Körpergewicht	157	58	5
Kontrollen (nicht vorbehandelt)	267	68	66

Von MacCollum wurde die Hepatitisprophylaxe mit Gammaglobulin kürzlich allerdings nicht für wirkungsvoll erklärt (16).

Die bisherigen Untersuchungen lassen überwiegend erkennen, daß die passive Immunisierung gegen die infektiöse Hepatitis — verglichen mit der passiven Röteln, Windpocken- und Mumpsprophylaxe — relativ günstige Aussichten bietet.

Dosierung. Nachdem mit der niedrigen Gammaglobulindosierung nur die Zahl der ikterischen, nicht der anikterischen Hepatitiden vermindert wird, erscheint uns die Dosierung von mindestens 0.1 ccm Gammaglobulin pro kg Körpergewicht zur Hepatitisprophylaxe ratsam. Wenn die Gammaglobulinprophylaxe eingesetzt wird, sollte ein vollkommener Schutz vor der Lebererkrankung angestrebt werden! Denn die anikterische Hepatitis bleibt nicht selten unerkannt und damit unbehandelt. Das wiederum ist nach Kalk (14) der Grund dafür, daß sie bevorzugt zur Zirrhose führt.

Die Dauer des mit Gammaglobulin passiv zugeführten Schutzes ist auf 2—3 Wochen begrenzt, da das Gammaglobulin dann bereits ausgeschieden ist. Er kann wesentlich länger anhalten, wenn es während der passiv erworbenen Immunität zur Infektion, aber nicht zur Erkrankung, damit jedoch zur aktiven Antikörperbildung kommt (10).

Eine Indikation zur Hepatitisprophylaxe mit Gammaglobulin ist nicht ganz im Umfang wie zur Morbillenprophylaxe gegeben. Bei Hepatitisepidemien in Lagern, Kasernen und Anstalten soll sie sich bewährt haben. Eine Familienprophylaxe erscheint bei Hepatitisserkrankung eines Angehörigen der Wohngemeinschaft — zumindest in Epidemiezeiten — empfehlenswert. Schließlich ist der Einsatz des Gammaglobulins zur erstrebenswerten Abwendung einer Hepatitisserkrankung und Infektion im Beginn der Gravidität indiziert.

Die Prophylaxe gegen die *Serumhepatitis* bleibt hauptsächlich auf die ausreichende Sterilisation der Instrumente, Spritzen, Kanülen usw. beschränkt (Seite 315–345). Eine prophylaktische Gammaglobulinwirkung ist jedenfalls nach den vorliegenden Untersuchungen nicht zu erwarten (16), obwohl die Anfangsversuche erfolgreich schienen (15).

Die Empfehlung der Gammaglobulinprophylaxe setzt ihre Unschädlichkeit voraus, wie wir schon bei der Masernprophylaxe mit Gammaglobulin betonten. Bei intramuskulärer Injektion sind außer vereinzelt leichten Temperatursteigerungen und vorübergehender lokaler Schmerzangabe keine Reaktionen zu erwarten.

Bedeutsam ist die Frage, ob — bei vorausgesetzt einwandfreier Injektionstechnik — durch die Gammaglobulingabe das Hepatitisvirus übertragen werden kann (s. auch S. 280). Die Frage ist berechtigt, weil die Hepatitisübertragung durch Blut, Plasma oder Serum also Quellen des Gammaglobulins eine vielfach bestätigte Tatsache ist.

In Serumsammlungen (pools) aus 500 Spendern hat man immer mit mindestens einer Infektionsquelle zu rechnen (19). Deshalb ist die Mitteilung aus den USA nicht verwunderlich, daß 4,5% von 649 Personen, die mit Plasma aus solchen Plasmapools (etwa 10000 Spender) behandelt wurden, innerhalb von 11 Wochen eine hämatogene Hepatitis bekamen. Dagegen wurde in derselben Studie nach Gammaglobulingabe keine Hepatitis festgestellt (20). In einer anderen Mitteilung jedoch (21) ist von 1 Hepatitis auf 400 Gammaglobulinempfänger berichtet worden. Allerdings blieben 71 andere, denen dieselbe Charge injiziert wurde, gesund.

Auch andere Untersuchungen, die wir schon zitierten (s. 11) zeigten, daß eine Hepatitisübertragung durch Gammaglobulin viel seltener zu erwarten ist als mit Plasma oder Serumbgaben.

Zusammenfassung

Die passive Immunisierung gegen die Hepatitis epidemica scheint — verglichen mit den Gammaglobulinversuchen gegen Roteln, Windpocken und Mumps — nachstfolgend der Masernprophylaxe eine relativ günstige Wirkung zu zeigen. Zahlreiche Untersuchungen im vergangenen Jahrzehnt lassen einen passiv übertragbaren begrenzten Schutz gegen die ikterisch verlaufende Hepatitis epidemica durch Gammaglobulin erkennen, wenn es auch nicht an einzelnen negativen Urteilen fehlt.

Dosierung. Bei Reduktion der Dosis unter 0,05 ccm/kg Körpergewicht trat die anikterische Hepatitis in gleicher Zahl auf wie bei den nicht immunisierten Personen. Wenn jedoch das Gammaglobulin zur Hepatitisprophylaxe eingesetzt wird, sollte die völlige Verhütung der Leberentzündung angestrebt werden, denn die anikterische Verlaufsform der Hepatitis führt bevorzugt zur Leberzirrhose. Die empfehlenswerte Dosis ist demnach mindestens 0,1 ccm/kg, die Schutzdauer 2—3 Wochen. Gegen die Serumhepatitis scheint das Gammaglobulin keine prophylaktische Wirkung zu haben.

Die Indikation zur Hepatitisprophylaxe mit Gammaglobulin ist beim epidemischen Auftreten der Erkrankung in größeren Gemeinschaften (Kasernen, Lagern, Anstalten usw.) gegeben. Aber auch zum Schutze von Kranken, besonders aber von graviden Frauen, ist Gammaglobulin zu empfehlen. Sein Einsatz zur Familienprophylaxe wird günstig beurteilt.

Schrifttum

(Masernprophylaxe)

1. Home F. zit. in Debré R. Joannon.
2. Debré R. & P. Joannon. *Le Progrès méd.* Paris 1927 1601.
3. Enders J. F. zit. in *Les Gamma Globulins et la Médecine des Enfants*. Paris 1930 S. 253.
4. Taniguchi T., M. Hosokawa, H. Kuza & K. Terada. *Japan J. Exper. Med.* 13 577 1935.
5. Wenkebach G. & H. Kunert. *Dtsch. med. Wschr.* 1937 1006.
6. Taniguchi T., Y. Okuno, A. Aoyama & H. Kusumoto. *Med. J. Osaka Univ.* 6 1013 1936.
7. Degkwitz R. *Zschr. Kinderh.* 25 134 1920.
8. Nicolle C. & E. Conseil. *Bull. Soc. méd. hôp.* 4. 336 1918.
9. Degkwitz R. *Zschr. Kinderh.* 27 171 1921.
10. Degkwitz R. & B. de Rudder. in *de Rudder. De akuten Zivilisationsseuchen*. Leipzig 1934.
11. Saarelma M. *Annal. paediatr. fenn.* 2 9 1936.
12. Report Medical Research Council. *Lancet* 1930 732.
13. Cohn E. J., J. L. Oncley, L. E. Strong, W. L. Hughes & S. H. Armstrong. *J. Clin. Invest.* 23 417 1944.
14. Tiselius A. *Trans. Far. Soc.* 33 524 1947.
15. Tiselius A. & E. A. Kabat. *J. Exper. Med.* 69 119 1939.

- 16 Mitteilung der Behringwerke
- 17 Koch F Dtsch med Wschr 1954 1324
- 18 Stokes J Ann int Med 26 353 1947
- 19 Janeway Ch A in „Les Gamma Globulines et la Medicine des Enfants“ Paris 1955 S 206
- 20 Ginsberg H S I G Tillotson G F Badger W S Jordan & I H Dingle J Laborat Clin Med 42 808 1953
- 21 Degkwitz H in Handbuch der experimentellen Therapie herausgegeben von A Wolff Eisner Munchen 1926
- 22 Strauss P in „Les Gamma Globulines et la Medicine des Enfants“ Paris 1955 S 241
- 23 Brightman J & R F Korns J Amer Med Ass 135 268 1947
- 24 Cockburn W C J A Harrington R A Zeitlin D Morris & F E Camps Brit Med J 2 II 1951
- 25 Herrman C Arch pediatr 40 678 1923
- 26 McDonald J C in „Les Gamma Globulines et la Medicine des Enfants“ Paris 1955
- 27 Greenberg M O Pellitteri & D T Eisenstein J Pediatr St Louis 46 642 1955
- 28 Odessky L A v Bedow H Weisler & Newman J Pediatr St Louis 43 404 1953
- 29 Zakrzewski F O in „Les Gammaglobulines et la Medicine des Enfants“ Paris 1955 S 235
- 30 Catel W Die Medizinische 1935 756

Schrifttum

(Rotelnprophylaxe)

- 1 Chassagne P „Les Gamma Globulines et la Medicine des Enfants“ Paris 1955 S 261
- 2 Gregg N M Trans Ophthalm Soc Austral 3 35 1941 u Med J Austral III 313 u 503 1945
- 3 Tondury G Helvet paediatr Acta 2 105 1952
- 4 Deturmeny G Bull Federat Soc Gynec et Obstetr 6 655 1954
- 5 Bourquin J B Les malformations du nouveau ne causees par des viroses de la grossesse et plus particulierement par la rubéole (Embryopathie rubéoleuse) These Genève 1948
- 6 Wesselhoeft C N England J Med 236 943 + 978 1947
- 7 — N England J Med 240 158 1949
- 8 Greenberg M zit n 20
- 9 Lundstrom H Acta paediatr 41 533 1952
- 10 Iydam B Acta oto laryng 39 380 1951
- 11 Habel K Publ Health Rep 57 1126 1942
- 12 Bass M & Mitarb N Y Med J 5 21 1949
- 13 Kaude J Wins G & Karaulnik M Dtsch med Wschr 1954 1183
- 14 Stokes J Ann int Med 26 353 1947
- 15 Mele Ch zit n 1
- 16 Korns R F J infect Dis 90 183 1952
- 17 Anderson S G & H McLorriman Med J Austr 1 182 1953
- 18 McDonald J C in „Les Gamma Globulines et la Medicine des Enfants“ Paris 1955 S 269
- 19 Warkany J zit n 20
- 20 Krugman S & Ward H J Pediatr St Louis 44 489 1954

Schrifttum

(Windpockenprophylaxe)

- 1 Ivenskaja E Zbl Kinderhk 24 708 1930
- 2 Kling C A Berlin Klin Wschr 1913 2083 1915 13
- 3 Knopfmacher W Mschr Kinderhk 25 367 1923
- 4 v Kesmarszky K Arch Kinderhk 85 1 1928
- 5 Finkelstein L O R A Wilfaud & E N Chochal Mschr Kinderhk 40 489 1928
- 6 Rabinoff Arch pediatr 32 651 zit n 15
- 7 Kleinschmidt H Akute Infektionskrankheit im Kindesalter in Diagnostische und Therapeutische Irrtümer und deren Verhütung“ Leipzig 1922

- 8 Soldin, M. *Medizin. Klin.* 1923 579
- 9 Velken C. *Mtschr. Kinderhk.* 32, 128 1926
- 10 Wadell W. W. & R. C. Eley. *Amer. J. Dis. Childr.* 34 540 1927
- 11 Cerkasov A. & J. Gudima. *Pediatr.* 13 26 1929
- 12 Angarano D. & C. Gabriele. *Pediatr. Riv.* 39 1050 1931
- 13 Hotzen A. *Mtschr. Kinderhk.* 15 576 1918, 19
- 14 Handrick E. *Mtschr. Kinderhk.* 13, 242, 1916
- 15 Gidonsen, E. *Ztschr. Kinderhk.* 54 534 1933
- 16 Thomas E. & A. Walter. *Munch. med. Wschr.* 1922, 464
- 17 Gyllensward, C. *Acta med. Scand.* 76 100 1931
- 18 White, B. *Boston Med. J.* 193 210 1925
- 19 Hoffmann W. *Schweiz. med. Wschr.* 1923 716
- 20 Petenyi. zit. n. Gidonsen (15)
- 21 Orosz E. *Arch. Kinderhk.* 63 269 1929
- 22 Stokes J. in Rivers. *Virus and Rickettsial Infections of Man*, 2. Aufl. 1932.
- 23 Blackman Peterson & Conroy. zit. n. Weech (24)
- 24 Weech A. A. *Amer. J. Med. Ass.* 82, 1243 1924
- 25 Wallgren, A. *Zbl. Kinderhk.* 90 422, 1927
- 26 Schmidt W. *Medizin. Klin.* 1924 642
- 27 Lewis, J. M., L. Barenberg & G. Grossmann. *Amer. J. Dis. Childr.* 53 750 1937
- 28 Giraud, P. in *Les Gamma Globulines et la Médecine des Enfants* Centre Int. de l'Enfance Paris 1950 Seite 26.
- 29 Chassagne P. in *Les Gamma-Globulines et la Médecine des Enfants* Centre Int. de l'Enfance Paris 1950
- 30 Funkhouser W. G. *J. pediatr.* 32, 257 1943
- 31 Janeway C. A. *Practitioner* 161 333 1943
- 32 Sala, U. *La Haute* 25 737 1934
- 33 v. Harnack, G. A. & G. Martini. *Dtsch. med. Wschr.* 1932, 40
- 34 Coccozza, G. & E. Tiso. *Pediatr.* 63 82, 1935

Schrifttum

(Mumpsprophylaxe)

- 1 de Rudder B. *Die akuten Zivilisationsseuchen* Georg Thieme Verlag Leipzig 1934
- 2 Bertelsen. zit. in Reiner Müller. *Medizinische Mikrobiologie* 4. Aufl. München/Berlin 1950
- 3 Gordon, J. F. & R. H. Heeren. *Amer. J. Med. Sci.* 200 412, 1940
- 4 Habel K. *Publ. Health Rep.* 60 201 1945
- 5 Enders J. F., L. W. Kane & I. H. Levens. *J. Exper. Med.* 81 93 1945
- 6 Mans E. P., Enders J., Stokes & L. W. Kane. *J. Exper. Med.* 81 323 1946
- 7 Áramár J. & J. Barla Szabó. *Orvosi Hetil.* 73 601 1929. Ref. *Zbl. Kinderhk.* 23 534 1930
- 8 Stokes J., J. F. Enders, E. P. Mans & L. W. Kane. *J. Exper. Med.* 84 407 1946
- 9 Beveridge W. I. B. & P. E. Lund. *Austral. J. Exper. Biol.* 23 337 1947
- 10 Habel K. zit. n. Henle & Mitarb. (17)
- 11 Bradford, W. L. *Mumps* in Brennenmann's *Practice of Pediatrics* Vol. 2, Prior Company Hagerstow Maryland 1950
- 12 Johnson C. D. & E. W. Goodpasture. *J. Exper. Med.* 59 1 1934
- 13 Johnson C. D. *Amer. J. Hyg.* 21 46 1935
- 14 — *Amer. J. Hyg.* 23 323 1936
- 15 Henle G., W. Henle, J. S. Burgoon, W. J. Bashe & J. Stokes. *J. Immunol.* 66 533 1951
- 16 Henle G., J. S. Burgoon, W. J. Bashe, C. F. Burgoon, J. Stokes & W. Henle. *J. Immunol.* 66 551 1951
- 17 Henle G., W. J. Bashe, J. S. Burgoon, C. F. Burgoon, G. R. Hunt & W. Henle. *J. Immunol.* 66 561 1951
- 18 Enders J. R., I. H. Levens, J. Stokes, E. P. Mans & W. Barenberg. *J. Immunol.* 54 283 1946

- 19 Henle G J Stokes J S Burgoon W J Bashe C F Burgoon & W Henle J Immunol 579 1951
- 20 Hess A F Amer J Dis Childr 1915 99
- 21 — Proc Soc Exper Biol Med 12 144 1915
- 22 Regan J C J Amer Med Ass 84 279 1925
- 23 Lavergne V de & P Florentin Bull Acad Med 93 362 1925 u Paris Med 55 522 1925
- 24 Zeligs M J Pediatr 1 727 1932
- 25 Skrotzky A I zit n J H Gordon u H H Heeren Amer J Med Sci 200 412 1940
- 26 Kutscher G W J Pediatr 16 166 1940
- 27 Barenberg L & J Ostroff Amer J Dis Childr 42 1109 1931
- 28 Gunn W Brit med J 1932 183
- 29 Rambar A C Amer J Dis Childr 11 1 1946
- 30 Gellis S S McGuiness & M Peters Amer J Med Sci 210 661 1945
- 31 McGuiness A C J Amer Med Ass 148 261 1952
- 32 Stokes J Amer Int Med 26 353 1947
- 33 Kaude J G Wins & M Karaulnik Dtsch med Wschr 1954 1183
- 34 Winslow J Bashe jr T Gotheb & G u W Henle J Immunol 71 76 1953
- 35 Cocozza G E Tiso Pediatra 63 622 1955
- 36 Henle G W Henle K K Wendell & F Rosenberg J Exper Med 88 223 1948
- 37 Muller F Zschr Kinderhk 75 291 1954

Schrifttum

(Hepatitisprophylaxe)

- 1 Sherman J L & H F Eichenwald Amer J Int Med (Boston) 44 1049 1956
- 2 Bennet, A M R B Capps M E Drake R H Ettinger E H Ettinger E H Mills & J Stokes Arch Int Med 90 37 1952
- 3 Milojčić B Zbl Kinderhk 49 68 1954
- 4 Tolentino P Lattante 24 209 1953
- 5 v Harnack G A & G Martini Dtsch med Wschr 1952 40
- 6 Doll E Mschr Kinderhk 103 391 1955
- 7 Stokes J & J R Neefe J Amer Med Ass 127 144 1945
- 8 Gellis S S J Stokes G M Brother W M Hall H R Gilmore E Beyer & R A Morrissey J Amer Med Ass 128 1062 1945
- 9 Havens P & J R Paul J Amer Med Ass 129 270 1945
- 10 Stokes J J D Farquhar M E Drake R H Capps C H Ward O Mills & A W Kitts J Amer Med Ass 147 714 1951
- 11 Capps R H A M Bennet & J Stokes Arch Int Med 89 1952
- 12 Drake M E & C Ming J Amer Med Ass 155 1302 1954
- 13 Hsia D Y M Lousway & S S Gellis N England J Med 250 417 1954
- 14 Kalk H Dtsch med Wschr 1950 1317
- 15 Grossman E H S G Stewart & J Stokes J Amer Med Ass 129 991 1945
- 16 MacCallum F O in Les Gamma Globulines et la Medicine des Enfants S 285 Masson & Cie Paris 1955 u Symposium Dtsch med Wschr 1957 1241
- 17 Zakrzewski F O in Les Gamma Globulines et la Medicine des Enfants S 297 1955
- 18 Behringwerke Marburg Prospekt
- 19 Murray R & F Ratner Soc Exper Biol 83 554 1953
- 20 Brightman J u R F Korns J Amer Med Ass 135 268 1947
- 21 Janeway A J Clin invest 23 541 1944
- 22 Drake M E A W Kitts M C Blanchard J D Farquhar J Stokes & W Henle J Exper Med 92 283 1950 u 95 231 1952
- 23 Henle G M E Drake W Henle J Stokes Proc Soc Exper Biol Med 73 603 1950
- 24 Gellis S S & D Y Hsia N England J Med 249 400 1953
- 25 Cockburn W C J A Harrington R A Zeitlin D U Morris & F E Camps Brit Med J 2 6 1951
- 26 Molnar S Mschr Kinderhk 103 49 1957

DILILI CTYPHUS SCHUTZIMPFUNG

von H. Wohlrab

Die Lage in der Beherrschung und Bekämpfung des Flecktyphus hat sich seit dem Ende des letzten Krieges grundlegend geändert. Der Flecktyphus hatte bis dahin jahrtausendlang mit seinem Schrecken die Völker in Kriegs- und Notzeiten vor allem die Träger von Hochkulturen in ähnlicher Weise wie Pest und Pocken mehr als dezimiert. Gegen diese Krankheit half noch im letzten Kriege nichts anderes als ihre Überträger, die Läuse, zu bekämpfen und das mit der umständlichen Heißluft- oder Dampfentlausung. Heute wirkt im Kampf gegen die Laus noch Wochenlang ein wenig DDT-Staub oder ein ähnliches Insektizid tödlich für Überträger und Seuche. Diese Segnung zu ermessen vermag nur der dessen Patienten Läuse im Verband oder im Stroh des Lagers hatten.

Die Behandlung des Flecktyphus mit Chloramphenicol und Aureomycin hat seit 1947 die symptomatische Therapie einer Krankheit mit einer Letalität bis zu 30% und mehr abgelöst und die Prognose wesentlich verbessert.

Entwicklung

Die Schutzimpfung gegen Flecktyphus wie auch gegen alle übrigen Krankheiten dieser Erregergruppe (murines Fleckfieber, Rocky Mountains Spotted Fever, Tsutsugamushi und ihre Verwandten) hat sich erst entwickeln können, als Zuchtmethoden zur Rickettsienanreicherung entwickelt worden waren. Das war in den Jahren zwischen 1930 und 1940. Dann folgte mit dem dringenden Bedarf einer Waffe gegen die Krankheit die Entwicklung mehrerer erfolgreicher und gefahrloser Methoden der Impfstoffgewinnung, die aber mit Aufkommen von DDT und Chloramphenicol an praktischem Interesse erheblich verloren.

Bereits nach dem ersten Weltkrieg von 1914—1918 hat R. Weigl (21) die von da Rocha Lima experimentell erprobte Gewinnung von Rickettsien aus Darmen flecktyphusinfizierter Läuse weiter ausgebaut und vor allem durch die Entwicklung der Anaklistenerinfektion die Infektion der Läuse von Flecktyphuskranken unabhängig gemacht. Dieser Läuseimpfstoff war naturgemäß kein Massenprodukt. Es wurde zwar unter Einsatz erheblicher Mittel an Menschen und Material von italienischer und deutscher Seite für den Abessinischen Feldzug und den Ostfeldzug (16, 12) eine erstaunliche Mengenproduktion zustande gebracht und ein Wunderwerk an Präzisionslaborarbeit geliefert. Aber es war damals bereits zu übersehen, daß ein kleines Mehr an Grundlagenforschung vor dem Kriege schneller eine bessere Entwicklung ermöglicht hätte. Die amerikanischen Truppen z. B. waren zu Millionen erfolgreich mit Dotter sack Impfstoffen geimpft (5).

Hatte man anfangs an den Flecktyphus Impfstoff als ein Mittel der Massenprophylaxe gedacht und entsprechend im Kriege auch eingesetzt, so ist heute als Indikation nur noch der Schutz beruflich besonders gefährdeter Personengruppen vor allem der Pflegepersonen geblieben.

Erreger und Impfstoff

Die französische Bakteriologie angeregt von den großen Erfolgen der Pasteurschen Tollwutimpfung hat in allen möglichen Abwandlungen versucht einen *abgeschwachten Impfstoff* auch für Flecktyphus zu entwickeln. Aber weder in jahrzehntelangen Tierpassagen noch in Gewebezuchtungen ist eine Abschwächung der *Rickettsia prowazeki* gelungen. Wohl gibt es primär schwach virulente Stämme (9) und Impfstoffe mit lebenden Erregern, die durch Galle (7) oder Öl, Eigelb und Trocknung (15) abgeschwächt sind. Bei der Schutzimpfung in endemischen Flecktyphusgebieten war ihre Anwendung gefahrlos, aber in nicht endemischen Gebieten zu gefährlich. Es ist niemals berechtigt, einen lebenden Impfstoff anzuwenden, wenn man mit einer *Totalzine* das Gleiche erreichen kann.

Das aber haben Weigl (21) mit seinem Lauseimpfstoff, danach Cox (10) für *Rickettsia mooseri* und Otto u. Wohlrab (19) für *Rickettsia prowazeki* mit der Dottersackvakzine und Castañeda (8) mit Lungenimpfstoffen gezeigt.

Der Erreger der *Rickettsia prowazeki* gehört mit den *Rickettsien* an die Grenze zwischen dem Reich der Bakterien und das der Virusarten. Lichtoptisch gut mit Giemsa darstellbar, aber nur *intra* — nie *extrazellulär* wachsend, so daß ihrer Vermehrung Grenzen gesetzt waren und teilweise filtrierbar, ist ihre Einordnung schwierig. Erst mit der Entwicklung der Gewebekulturtechnik gelang es, zu großen Mengen *Rickettsien* zu kommen. Dabei bahnte gewissermaßen die nahe verwandte *Rickettsia mooseri* der Erreger des münchener Fleckfiebers, der im Laborversuch viel *sproderen* *Rickettsia prowazeki* den Weg. Die erste erfolgreiche Zuchtung war die oben erwähnte auf Lausen.

Von Weigl (21) wurde die Technik ausgebaut. Normale, ohne Erfahrung gar nicht leicht einwandfrei züchtbare Lause, die auf Menschen gefuttert werden müssen — sie befinden sich zu diesem Zweck in Holzkäfigen mit Seidengaze Fenstern — werden durch feine Glaskapillaren unter der Lupe mit *Rickettsia prowazeki* Infektionsmaterial analktisiert, danach auf Flecktyphus Immunen (durch Schutzimpfung!) weiter gefuttert. Nach 5—7 Tagen entwickelt sich die für Lause tödliche Infektion des Darmepithels der Lause. Geprüft wird der *Rickettsien* Gehalt durch Mikroskopie der Lausefaeces. Dann wird der Lausedarm unter der Lupe operativ gewonnen. 50—120 solcher gut *rickettsienhaltiger* Därme in 0,5% Phenol genügen als sogenannte Lauseimpfstoffe für eine Impfdosis in 3 subk. Injektionen.

Die Dottersack-Methode von Cox 1938 (10) zuerst für *Rickettsia mooseri* erfolgreich angewandt, wurde 1939 von Wohlrab (19) für die *Rickettsia prowazeki* ebenso erfolgreich befunden. Die Dottersack-Methode hat sich als eine speziell für *Rickettsien* vorzügliche Isolierungs- und Vermehrungsmethode erwiesen. Alle übrigen *Rickettsien* mit geringen Ausnahmen, zu denen die *Rickettsia quintana* gehört, wachsen dort vorzüglich, mindestens nach Adaptierung.

Die Leichtigkeit der Technik hat es ganz im Gegensatz zur Lausetechnik mit sich gebracht, daß im Kriege ungenügend überwachte Impfstoffe auf den Markt kamen, die nach eigener Erfahrung, z. T. über keinerlei *Rickettsien* Gehalt verfügten, sondern (absichtslos freilich) mit irgendwelchen Bakterien der Aërogruppe und dgl. gewonnen wurden. Nach Otto u. Wohlrab (19) wurden aus 1 gut bewachsenem Dottersack 10 Dosen Impfstoff hergestellt. In dieser Konzentration war der Impfstoff dem Lauseimpfstoff gleichwertig. Wohlrab hat seinen Warschauer „Dottersack“-Impfstoff nicht zur Verbesserung mit Lauseimpfstoff versetzt (Eyer [2]), sondern aus praktischen Gesichtspunkten der Impfstoffausgabe einen geprüften Mischimpfstoff aller drei *Rickettsien* Züchtungsmethoden (Lause, Eier, Lungen) hergestellt.

Eine Reinigung des Dottersackimpfstoffs war nicht nötig, seltene Eisüberempfindlichkeit mußte aber beachtet werden. Die amerikanischen Impfstoffe sind mit Äther (11) oder durch Absorption gereinigt und wasserklar.

Die von Castaneda (8) für Rickettsia mooseri und Sparrow und Durand für Rickettsia prowazeki entdeckte Zuchtbarkeit der Rickettsien in spezifischen Pneumonien bei nasal infizierten Mäusen wird für die Gewinnung von Lungenimpfstoffen benutzt, da sie leicht herstellbar und gut wirksam sind.

Die Impfstoffe entwickeln eine erhebliche im Tierversuch nachweisbare antinfektiöse Immunität, die an Meerschweinchen und an Mäusen gemessen werden kann.

Die Entdeckung von Rickettsiatoxinen (13) hat (14) zur Entwicklung des Henderson Testes geleitet, in dem die antitoxischen Fähigkeiten von Immunseren gemessen werden. Die Rickettsientoxine sind in ihrer Toxinwirkung an die vitalen Rickettsien gebunden in antigener Beziehung anscheinend aber nicht. Außerdem gibt es toxische arme und reiche Rickettsien Stämme.

So ist die Prüfung der Impfstoffe eine Notwendigkeit nicht nur für den Verbraucher sondern auch für den Hersteller von Impfstoffen. Es sind verschiedene Prüfungsmethoden entwickelt worden. In Deutschland dürfen nur staatlich geprüfte Impfstoffe angewendet werden. Die ersten Prüfungsbestimmungen mit Hilfe des Meerschweinchenversuchs waren nur an die sehr schwankende Empfänglichkeit des Tieres für Rickettsien Infektionen gebunden, zeigten aber sehr wichtige antinfektiöse Immunitätsleistungen an.

Der Henderson Test mißt antitoxische Immunisierungsleistungen (17).

Die staatlichen Prüfungsvorschriften (18) benutzen beide Messungen, die Hälfte der immunisierten Versuchstiere wird infiziert und beobachtet, bei der anderen Hälfte wird das Antitoxin Neutralisierungsvermögen gemessen (17). Mit beiden Methoden muß eine Wirksamkeit gefunden werden. Der Impfstoff hat 2 Jahre Laufzeit, wird aber nach einem Jahr erneut geprüft.

Die Impfstoffe sind Totvakzinen, d. h. die Erreger sind abgetötet und nicht mehr vermehrungsfähig. Dies und die bakterielle Sterilität werden ebenfalls geprüft.

Die Immunität nach überstandener Flecktyphus haftet praktisch lebenslanglich. Russische Autoren und Impfstoffhersteller berichten von zweiten Erkrankungen, ein allerdings recht seltenes Vorkommen. Die neuen Beobachtungen über Flecktyphus Spätrezidive nach Jahren sind bisher nur durch Rickettsien Agglutinationsnachweis, nicht aber durch Virusnachweis, bewiesen.

Wirkung Durchführung und Indikation

Der tote Flecktyphusimpfstoff kann die Immunisierungshöhe einer Erkrankung nicht erreichen. Bei Meerschweinchen ist die Immunität nach Krankheit 8mal stärker als nach Schutzimpfung (20).

Die antinfektiöse Immunität stärkt die Infektionsabwehr, die antitoxische führt zu einer Abschwächung der Krankheitserscheinung. Folgende Wirkungen der Flecktyphus Schutzimpfung sind bekannt:

1. Eine Milderung der Erkrankung mit Verkürzung der Fieberdauer, Abwesenheit oder Milderung von ZNS Symptomen (der Kopfschmerz wird dagegen beson-

Erreger und Impfstoff

Die französische Bakteriologie angeregt von den großen Erfolgen der Pasteurschen Tollwutimpfung hat in allen möglichen Abwandlungen versucht einen abgeschwachten Impfstoff auch für Flecktyphus zu entwickeln. Aber weder in jahrelangen Tierpassagen noch in Gewebezuchtungen ist eine Abschwächung der *Rickettsia prowazekii* gelungen. Wohl gibt es primär schwach virulente Stämme (9) und Impfstoffe mit lebenden Erregern, die durch Galle (7) oder Öl, Eigelb und Trocknung (15) abgeschwächt sind. Bei der Schutzimpfung in endemischen Flecktyphusgebieten war ihre Anwendung gefahrlos, aber in nicht endemischen Gebieten zu gefährlich. Es ist niemals berechtigt, einen lebenden Impfstoff anzuwenden, wenn man mit einer Totvakzine das gleiche erreichen kann.

Das aber haben Weigl (21) mit seinem Lauseimpfstoff, danach Cox (10) für *Rickettsia mooseri* und Otto u. Wohlrab (19) für *Rickettsia prowazekii* mit der Dottersackvakzine und Castaneda (8) mit Lungenimpfstoffen gezeigt.

Der Erreger, die *Rickettsia prowazekii*, gehört mit den Rickettsien an die Grenze zwischen dem Reich der Bakterien und das der Virusarten. Lichtoptisch gut mit Giemsa darstellbar, aber nur intra- und nicht extrazellulär wachsend, so daß ihrer Vermehrung Grenzen gesetzt waren und teilweise filtrierbar, ist ihre Einordnung schwierig. Erst mit der Entwicklung der Gewebekulturtechnik gelang es, zu großen Mengen Rickettsien zu kommen. Dabei bahnte gewissermaßen die nahe verwandte *Rickettsia mooseri* der Erreger des murinen Fleckfiebers, der im Laborversuch viel sproderer, *Rickettsia prowazekii* den Weg. Die erste erfolgreiche Zucht war die oben erwähnte auf Lausen.

Von Weigl (21) wurde die Technik ausgebaut. Normale, ohne Erfahrung gar nicht leicht einwandfrei züchtbare Lause, die auf Menschen gefuttert werden müssen — sie befinden sich zu diesem Zweck in Holzkäfigen mit Seidengaze fenstern — werden durch feine Glaskapillaren unter der Lupe mit *Rickettsia prowazekii* Infektionsmaterial analktisiert, danach auf Flecktyphus Immunen (durch Schutzimpfung!) weiter gefuttert. Nach 5—7 Tagen entwickelt sich die für Laus tödliche Infektion des Darmepithels der Laus. Geprüft wird der Rickettsiengehalt durch Mikroskopie der Lausfaeces. Dann wird der Lausedarm unter der Lupe operativ gewonnen. 50—120 solcher gut rickettsienhaltiger Därme in 0,5% Phenol genügen als sogenannte Lauseimpfstoffe für eine Impfdosis in 3 subk. Injektionen.

Die Dottersack-Methode von Cox 1938 (10) zuerst für *Rickettsia mooseri* erfolgreich angewandt, wurde 1939 von Wohlrab (19) für die *Rickettsia prowazekii* ebenso erfolgreich befunden. Die Dottersack-Methode hat sich als eine speziell für Rickettsien vorzügliche Isolierungs- und Vermehrungsmethode erwiesen. Alle übrigen Rickettsien mit geringen Ausnahmen, zu denen die *Rickettsia quintana* gehört, wachsen dort vorzüglich, mindestens nach Adaptierung.

Die Leichtigkeit der Technik hat es ganz im Gegensatz zur Lausetechnik mit sich gebracht, daß im Kriege ungenügend überwachte Impfstoffe auf den Markt kamen, die nach eigener Erfahrung z. T. über keinerlei Rickettsiengehalt verfügten, sondern (absichtslos freilich) mit irgendwelchen Bakterien der Aerosegruppe und dgl. gewonnen wurden. Nach Otto u. Wohlrab (19) wurden aus 1 gut bewachsenem Dottersack 10 Dosen Impfstoff hergestellt. In dieser Konzentration war der Impfstoff dem Lauseimpfstoff gleichwertig. Wohlrab hat seinen Warschauer „Dottersack“-Impfstoff nicht zur Verbesserung mit Lauseimpfstoff versetzt (Eyer (21)) sondern aus praktischen Gesichtspunkten der Impfstoffabgabe einen geprüften Mischimpfstoff aller drei Rickettsien Züchtungsmethoden (Laus, Eier, Lungen) hergestellt.

Zusammenfassung

Der Flecktyphus ist eine Seuche deren Bekämpfung heute vom DDT und ähnlichen Insektiziden und deren Behandlung vom Chloramphenicol oder Aureomycin beherrscht wird. Die Flecktyphusschutzimpfung bot sich an, seit es gelang Rickettsia provazeki in Massen zu züchten. Die Immunität des Schutzgeimpften gleichgültig ob durch Impfstoff aus Lausen, Dottersäcken der Hühnerembryonen oder infizierten Mäusen ist antinfektiv von mäßiger Wirksamkeit. Starke Infekte und die Virämie werden abgekürzt und abgeschwächt. Solche Kranke sind epidemiologisch nicht mehr ansteckend. Die Immunität des Schutzgeimpften wird im wesentlichen bestimmt durch ihren antitoxischen Anteil. Hierdurch werden die Krankheitssymptome stark gemildert, das Fieber verkürzt und erniedrigt, die ZNS-Beteiligung abgeschwächt und schließlich damit tödliche Ausgänge verhindert. Die staatliche Prüfung ist neuerdings auch auf dieses Vermögen des Impfstoffes ausgedehnt und sichert heute eine gleichmäßige Wirkung der Impfstoffe. Die Impfung ist angebracht bei allen Personen, die durch Flecktyphus beruflich gefährdet sind. Sie wird durch dreimalige subk. Injektion von 1 ccm Fleckfieberimpfstoff mit 5—7 Tagen Abstand durchgeführt. Als Seuchenmaßnahme ist die Lausebekämpfung vorzuziehen.

Schrifttum

- 1 Aschenbrenner: Klinik der Rickettsien in Handbuch der inn. Med. Infektionskrankheiten Berlin 1932 I 692
- 2 Eyer: Allgemeines über Rickettsiosen ebenda 1952 I 639
- 3 Cildemeister, Haagen, Waldmann: Handbuch der Viruskrankheiten Jena 1939 Bd II S 5-9 Fleckfiebergruppe von R. Otto und R. Wohlrab
- 4 Kudicke R. & R. Wohlrab: Schriftenreihe für Seuchenbekämpfung I Immunität und Schutzimpfungsverfahren bei Erkrankungen der Fleckfiebergruppe Stuttgart 1944
- 5 Viral and Rickettsial Infections of Man John C. Snyder: The Typhus fevers 1948

Einzelarbeiten

- 6 Bestelmeyer: Med. Wschr. 1947 293
- 7 Blanc und Baltazard: Arch. Inst. Pasteur du Maroc 2 443 1941
- 8 Castaneda H.: Amer. J. Path. 15 467 1933
- 9 Clavero & Gallardo: Madrid Escuela Nacional de Sanidad 1949
- 10 Cox H.: Public Health Reports 53 (1938) Science 94 399 1941
- 11 Craigie J.: Canad. J. Res. E 23 104 1945
- 12 Eyer H.: Dtsch. Arztebl. 1941 61
— Off. Ges. dienst 97 7 B (1941)
- 13 Cildemeister F. & E. Haagen: Dtsch. med. Wschr. 1940 878
— Zbl. Bakt. Orig. 148 57 1940
- 14 Henderson: Nat. Inst. Health Bull. 33 183 1945
- 15 La Grot, J. & R. Durand: Boll. acad. méd. 122 III 1939
- 16 Mariani C.: Ann. Igien. 1939 316
- 17 Otto R.: Siebert: Arb. Staatsinst. exper. Ther. Ffm. 1947 1
- 18 —: Arb. Staat. inst. exper. Ther. Ffm. 1948
- 19 Otto R. & R. Wohlrab: Arb. Staatsinst. exper. Ther. Ffm. 1940 1
- 20 Siebert R.: Hyg. Inf. krankh. 27 312 1949
- 21 Weigl R.: Die Methoden der aktiven Fleckfieberimmunisierung Bull. internat. Acad. pol. sc. Cl. med. 4 25 (1930)
- 22 Wohlrab R. & G. Patzer: Munch. med. Wschr. 1944 57

ders empfunden da die Somnolenz fehlt) Verhütung von Todesfällen als Ausdruck der antitoxischen Wirkung (1)

- 2 Eine Schwächung der Infektiosität so daß der Flecktyphuskranke als Infektionsquelle für Läuse ausfällt da der Rickettsiengehalt seines Blutes zu gering oder zu kurzdauernd ist

Die Milderung des Krankheitsbildes durch Schutzimpfung ist wiederholt studiert worden vor allem in der rickettsienbeladenen Atmosphäre (Läusekotinhalation!) der Läuseimpfstoffhersteller (Weigl Eyer Wohlrab Haas) Die vereinzelt berichteten Todesfälle trotz Schutzimpfung lassen sich meist durch Unvollständigkeit der Impfung oder Verwendung geschädigter Impfstoffe aufklären Der Massenbedarf des Krieges kam der Qualität der Impfstoffe nicht immer zugute Die relative Rickettsiensterilität des Impflings ist von Weigl zuerst festgestellt und von Wohlrab u. Patzer (22) bestätigt worden

Die Durchführung der Schutzimpfung entspricht der bei bakteriellen Impfstoffen Dreizeitige subkutane Impfung von 1 ccm mit 5—7 Tagen Abstand wird allgemein als ausreichend angesehen Natürlich sind zahlreichere Unterteilungen also 5mal wie bei jeder Impfung auch hier vorteilhafter da es nicht so sehr auf die Qualität als auf die Wiederholung des spezifischen Reizes ankommt Etwa 4 Wochen nach der letzten Injektion ist die Höhe des Impfschutzes erreicht

Dauer der antinfektiosen Immunität Der Impfschutz muß jährlich aufgefrischt werden Aschenbrenner u. a. (1) warnen davor möglicherweise in die späte Inkubation hineinzupflegen weil dabei mehrfach besonders sturmische und dann letal endende Krankheitsabläufe gesehen wurden

Indikationsstellung Eine Schutzimpfung dürfte bei jeder stärkeren Infektionsgefährdung angezeigt sein also bei Ärzten und Hilfspersonal von Infektionskranken hausern in Flecktyphusgebieten bei Gefangniswärtern und Arbeitern in entsprechenden Laboratorien und Entlausungsanstalten Massensimpfungen sind grundsätzlich aus hygienischen Gründen weniger angebracht als eine Läusevernichtung Ein geringes Maß an Hygiene vermag Läuse und Flecktyphus fernzuhalten z. B. schon der tägliche Wechsel von Tag- und Nachthemd Es gibt aber Situationen wo eher ein Impfstoff zur Verfügung steht als ein sauberes Schlafzimmer und in diesen Situationen dürften die Maßnahmen dem Druck der Verhältnisse folgen

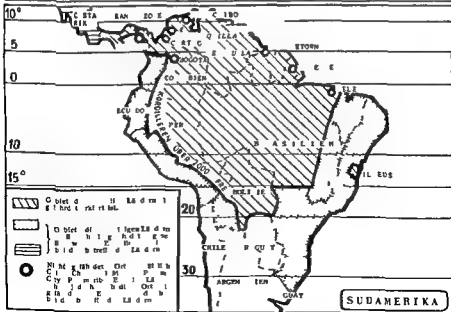
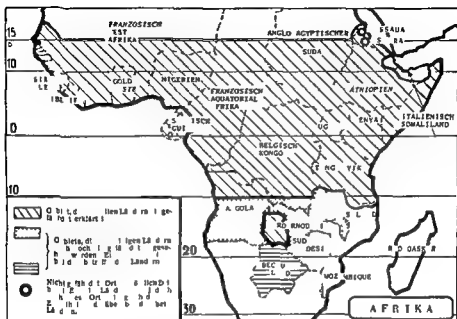
Verträglichkeit Der Impfstoff sowohl aus Lausen wie Eiern und Lungengewebe ist gut verträglich Lokalreaktionen sind kaum Allgemeinreaktionen in wenigen Fällen angeblicher Überempfindlichkeit (Allergie) gegen das Eiweiß von Lausen oder Hühnereiern bekannt geworden

Passive Immunisierung

Die Rekonvaleszentenserotherapie ist in Ermangelung besserer Mittel oft gelobt worden Selbst Fortentwicklungen zu Immunblutspendern sind mit Erfolg (aber nur im Einzelfall) versucht worden

Recht einfach läßt sich ein Immunsérum von Schafen gewinnen die nach Infektion hohe Antikörpertiter haben (Mosing Radlo Wohlrab [4]) Die Anwendung dürfte heute aber durch die Antibiotikatherapie überholt sein

Durch Gelbfieber gefährdete Gebiete



IMPFUNGEN GEGEN KRANKHEITEN IN AUSSEREUROPAISCHEN LÄNDERN

von W Schafer

In diesem Kapitel soll auf einige Impfungen eingegangen werden die unter normalen Verhältnissen für die Bevölkerung in Europa keine Rolle spielen aber für Reisende ins Ausland gegebenenfalls in Betracht kommen Für den Arzt ergibt sich bei der Durchführung dieser Impfungen oft eine Reihe von Fragen praktischer Art die hier kurz besprochen werden sollen Nachstehend abgehandelt sind die Impfungen gegen

- 1 Gelbfieber
- 2 Cholera
- 3 Pest

Schutzimpfung gegen Gelbfieber

Das Gelbfieber ist eine durch Stechmücken übertragene Viruskrankheit die in weiten Gebieten Afrikas Süd und Mittelamerikas verbreitet ist Die endemische Verbreitung ist geographisch begrenzt auf einen Tropengürtel 30—40° süd und nordl Breite (vgl Karte S 303) das entspricht dem Lebensraum und Verbreitungsbereich der Mückenüberträger (vorwiegend *Aedes aegypti*) Ganz deckt sich aber die Verbreitung des Gelbfiebers und jene der Mückenüberträger nicht die Seuche kommt in den tropischen Gebieten Asiens und Australiens nicht vor obwohl dort die Voraussetzungen einer Verbreitung in gleicher Weise vorhanden sind Epidemiologisch wird unterschieden zwischen einer vorwiegend in Städten (früher vielfach epidemisch) auftretenden Erkrankungsform — sogenanntes klassisches Gelbfieber (Yellow Fever) — und einer mehr endemisch im Dschungel auftretenden Form — sogenanntes Dschungel (oder Busch) Gelbfieber Immunbiologisch besteht kein Unterschied

Viele Gegenden und Stadtgebiete die bis Ende des vergangenen Jahrhunderts noch stark verseucht waren sind mit der Vernichtung der Mücken und ihrer Brutplätze gelbfieberfrei geworden In manchen Gebieten z B Mittelamerikas wo das Gelbfieber bereits längere Zeit erloschen schien sind in den letzten Jahren wieder Erkrankungsfälle aufgetreten Die Ausdehnung der noch gefährdeten Zone ist durch Ermittlungen der WHO ziemlich genau bekannt und liegt dem internationalen Abkommen über die vorgeschriebene Schutzimpfung bei der Einreise in diese Gebiete zu Grunde Die Bundesrepublik ist mit Gesetz vom 21 III 1955 den Internationalen Gesundheitsvorschriften vom 25 V 1951 beigetreten Neben der Mückenbekämpfung ist die Schutzimpfung als das wesentlichste Mittel der Gelbfieber Verhütung anzusehen (Nauck)

Die Ansteckung erfolgt ausschließlich durch den Stich infizierter Mücken (*Aedes* Arten) die einige Tage nach dem Saugen virushaltigen Blutes infektiös werden und es für den Rest ihres Lebens (etwa 2 Monate) bleiben Mücken und Larven können mit Transportmitteln (Flugzeuge Schiffe) verschleppt werden Infektios ist der Mensch nur via Blut praktisch also nur für — bestimmte — Stechmücken nicht über seine Ausscheidungen und durch Kon-

* Die Karte entstammt dem Werk „Auslandsreisen“ Fink Verlag Stuttgart

Durch Gelbfieber gefährdete Gebiete



takt Die infektiöse Phase ist kurz im allgemeinen nur 3—5 Tage während des Krankheitsbeginns und schon gegen Ende der Inkubation.

Überstehen der Infektion hinterläßt eine auf lebenslanglich geschätzte Immunität Im Serum sind Antikörper sehr lange Jahre und Jahrzehnte nachweisbar Die Feststellung der Viruzidie des Serums bei infizierten Tieren (Mauseschutzversuch) dient zur Diagnose milderer Fälle und hat zur Aufdeckung latenter Endemiegebiete erheblich beigetragen

Durch Zuchtung des Virus in Mausepassagen (bei intrazerebraler Infizierung) verliert der Erreger zunehmend an Pathogenität (für Affe und Mensch) Auch in Gewebeskulturen und auf der Chorioallantoismembran des bebruteten Hühnerembryos ist das Virus zuchtbar Seine Resistenz ist gering nur getrocknet und unter Vakuum läßt es sich im Kühlschrank bei Temperaturen unter 0° (etwa —4°) konservieren

Der durch Tieradaptation herbeigeführte Pathogenitätsverlust erwies sich als definitiv Rückschläge dieses Virus fixe und Wiedergewinn der ursprünglichen Pathogenität sind bisher nicht beobachtet worden Damit war die Voraussetzung geschaffen Virusmaterial solcher Stämme gewonnen aus Gewebeskulturen bebruteten Hühnereiern oder Mausegehirn zur aktiven Schutzimpfung als Lebendimpfstoff heran zuziehen nachdem Immunisierungsversuche mit abgetötetem Virus mißlungen waren

Im wesentlichen werden 2 Stämme verwendet

- 1 Stamm 17 D 1927 isoliert in Gewebeskulturen apathogen geworden durch Mücken nicht mehr übertragbar Der Impfstoff wird aus Kulturen auf Hühnerembryogewebe hergestellt Das gefriergetrocknete Virusmaterial wird in evakuierten Ampullen im Kühlschrank aufbewahrt.
- 2 Stamm Dakar vorwiegend im französischen Kolonialgebiet verwendet. Der Impfstoff enthält einen mausedaptierten Stamm und besteht aus getrocknetem Mausehirn

In Deutschland wurde bis 1957 kein Gelbfieber Impfstoff hergestellt er kann bezogen werden vom

Wellcome Research Inst. London
Inst. f. Tropische Hygiene Amsterdam
Pasteur Institut Paris
Rockefeller Institut New York

Nur international zugelassene Impfstoffe dürfen verwendet werden Der Transport des Impfstoffs erfolgt in eis- oder CO₂-schneegekuhlten Behältern zweckmäßig auf dem Luftweg

Zur Vornahme der Impfung sind durch das Bundes Innenministerium z. Z. folgende Institute und Ärzte zugelassen

Robert Koch Inst. Berlin Fohrer Str. 11
Hyg. Institut Bonn, Venusberg
Dr. Ludwig Bremen Hafenges. Amt
Dr. Kemme Bremen am Dobben 79
Dr. Hildebrand Bremerhaven Hafenges. Amt
Hyg. Institut Düsseldorf
Hyg. Institut Frankfurt
Tropen Institut Hamburg
Landesimpfanstalt Hannover Auestr. 30
Bayr. Impfanstalt (Prof. Herrlich) München
Dr. Frühwein München Maximilianplatz
Dr. Langen München Rotdornstr. 5
Hyg. Institut (Prof. Schafer, Dr. Martin) Nürnberg
Tropenmed. Institut (Prof. Fischer) Tübingen
Dr. Mueller Tübingen

Die Impfung wird in einen internationalen Impfpasß eingetragen und erlangt Gültigkeit im Sinne der Einreisebestimmung in bedrohte Gegenden nach 10 Tagen. Bei der Ausreise entfällt für Geimpfte eine sonst evtl. mögliche Quarantäne. Die Gültigkeit ist auf 10 Jahre festgelegt.

Bei vorausgegangener Pockenschutzimpfung empfiehlt sich ein Abstand von 3 Wochen. Soll nach der Gelbfieber Schutzimpfung noch gegen Pocken geimpft werden, kann das Intervall auf 2 Wochen verkürzt werden. Sind noch weitere Impfungen vor einer internationalen Reise vorgesehen (z. B. Typhus, Cholera), empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

Impfplan

- 1. Tag 0,5 ccm Tetra Vakzine (Hoechst) gegen Typhus, Paratyphus A + B und Cholera
- 6. Tag Gelbfieber Impfung
- 14. Tag 1,0 ccm Tetra Vakzine
- 20. Tag Pockenschutzimpfung

Nach Auflosen des Trockeninhaltes der Ampulle (auf Verfallsdatum achten!) in 1 ccm steril. phys. NaCl-Lösung wird der Gelbfieber Impfstoff subkutan unterhalb des Schlüsselbeins injiziert. Die Impfung erfolgt nur 1mal. Geloster Ampulleninhalt soll innerhalb von 30 Min. (höchstens 1 Std.) verwendet werden, da auch in phys. NaCl-Lösung das Virus inaktiviert wird. Die Impfung führt zu einer klinisch unschwerflichen Infektion mit vorübergehender Virämie. Im Serum treten Antikörper auf, die im Mäuseschutzversuch nachweisbar sind.

Verträglichkeit: Die Impfung mit 17 D Stamm wird in der Regel gut vertragen. Leichtere Allgemeinreaktionen können zwischen 5. und 8. Tag auftreten (etwa 10 bis 15%). Impfenzephalitis ist selten, ebenso allergische Reaktionen auf Hühner-eiweiß. Immerhin sollte vor der Impfung nach Allergien (bes. Hühnerei) gefragt werden. Bei Wiederholungsimpfungen könnte evtl. eine desensibilisierende Vorinjektion in Betracht kommen.

Im Tierversuch vermochte die Applikation des Impfvirus noch innerhalb einer Frist von 20 Std. gegen eine letale Dosis Original Virus zu schützen.

Die Methode der *Simultan Impfung* mit Immunsérum wird heutzutage nicht mehr angewendet.

Die Urteile über den Impferfolg sind übereinstimmend günstig. Bei einer Impfkaktion in Columbien Anfangs der 40er Jahre trat unter 600.000 Geimpften nur 1 Fall gegenüber 345 Fällen unter Nichtgeimpften auf. Während des letzten Krieges wurden Millionen von Impfungen vorgenommen; unter den Truppen der US Armee trat kein Gelbfieberfall auf.

Laboratoriumsinfektionen bei experimentellen Arbeiten früher nicht selten, sind seit Einführung der Impfung nicht mehr aufgetreten.

Die Impfprophylaxe stellt somit heutzutage die wirksamste Vorbeugungsmaßnahme gegen das Gelbfieber sowohl als individueller Schutz wie auch als Mittel zur Epidemieverhütung dar.

Als Gefahrenggebiete in denen die Impfung während eines Zeitraumes 10 Tage bis 6 Jahre vor der Ankunft gefordert wird, gelten z. B.:

1. in Afrika

Zone zwischen dem 15. Breitengrad Nord und dem 10. Breitengrad Süd

Äthiopien
Angola

Balovale Distrikt
Barotse Provinz
Belgisch Kongo

Britisch Gambia	Portugiesisch Guinea
Entrea	Senegal
Franz West und Äquatorialafrika	Sierra Leone
Goldküste	Somaliland (ital Mandat u franz Geb)
Kamerun	Spanisch Guinea
Kenya	Sudan
Liberien	Tanganyika
Nigerien	Togo
Nordrhodcsien	Uganda

Aus den genannten Gebieten gelten jedoch folgende Orte als nicht gefährdet

Asmara (Entrea)	Djibouti (franz Somaliland)
Massaua (Entrea)	

■ in Sudamerika

Zone zwischen dem 10 Breitengrad Nord und dem 20 Breitengrad Sud

Bolivien	Niederländisch Guayana
Columbien	Panama
Ecuador	Peru
Britisch Guayana	Venezuela
Franz Guayana	

Brasilien mit folgenden Gebieten

Acre	Itabuna
Amazonas	Maita Grosso
Ilheus	Para

Folgende Orte aus obigen Gebieten gelten jedoch als nicht gefährdet

Barranquilla (Columbien)	Cristobal (Panama)
Belem (Brasilien)	Georgetown (Brit Guayana)
Bogota (Columbien)	Manaos (Brasilien)
Cartagena (Columbien)	Maracaibo (Venezuela)
Cayenne (Franz Guayana)	Panama City (Panama)
Colon (Panama)	Paramaribo (Surinam)

Schutzimpfung gegen Cholera

Die Cholera ist seit dem ersten Weltkrieg in Westeuropa praktisch verschwunden. Die Flußtaler Indiens sind das Stammland der Cholera asiatica noch heute. Von der endemischen Verbreitung in den Niederungen der großen Flußtaler nehmen von Zeit zu Zeit große Epidemien ihren Ausgang. Solche epidemischen Wellen greifen dann auch oft in andere Länder über: z. B. Afghanistan 1938, Iran 1939, Siam 1945, China 1946, Ägypten 1947 u. a. Die Menschenballungen anläßlich der großen religiösen Feste und Pilgerzüge tragen erheblich zur Verbreitung der Seuche bei. Im zweiten Weltkrieg kam es auf europäischen Kriegsschauplätzen nicht zu einem epidemischen Choleraausbruch.

Cholera Prophylaxe bedarf im Rahmen dieses Buches nur insoweit einer kurzen Abhandlung, wie sie für Personen vor der Ausreise in asiatische Länder in Betracht kommt. Besonders stark betroffen sind Bengal und die benachbarten Provinzen Pakistan, Burma u. a. Die Wirren bei Hungersnöten leisten der Epidemie Entstehungsvorschub. Wasserepidemien und Kontaktepidemien kommen vor. Infizierte Lebensmittel können trotz der nur auf einige Tage begrenzten Lebensfähigkeit der Erreger zur Verbreitung beitragen. Verschleppung durch den Flugverkehr und per Schiff liegt im Bereich der Möglichkeit.

In antigener Hinsicht lassen sich bei den Cholera Vibrionen 3 Haupttypen unterscheiden bei denen die Zusammensetzung der Leibessubstanz differiert. Durch autolytische Vorgänge treten aus zerfallenden Vibrionen Giftstoffe aus und in Bouillonfiltrate über. Das Endotoxin ist thermostabil. Daneben sollen auch besonders von hämolysierenden Stämmen *rel. thermolabile* Exotoxine gebildet werden können von gereinigten Präparaten vermodeten 1—2 mg beim Meerschweinchen innerhalb von 6—24 Stdn. unter dem Zeichen von Lähmungen und Atemkrämpfen den Tod herbeizuführen. Eine enterotrope Wirkung ließ sich nur bei subkutaner nicht aber oraler oder enteraler Applikation demonstrieren. Mit solchen Präparaten konnte auch ein giftneutralisierendes antitoxisches Immuneserum hergestellt werden.

Kaninchen reagieren auf die parenterale Applikation von Cholera Vibrionen mit einer Entenitis bei der im Darm die Erreger dann nachweisbar sind. Dieser Erreger Nachweis mißt dagegen bei zuvor aktiv oder passiv immunisierten Tieren. Auch bei Mäusen lassen sich choleraähnliche Symptome erzeugen. Antibiotika (z. B. Terramycin und Chloromycetin) vermögen innerhalb eines Intervalls bis 5 Stdn. nach der Infizierung den Tod zu verhindern.

Der Tierversuch demonstriert eine gewisse Analogie zum Effekt der spez. Immunisierungsprophylaxe und antibiotischen Frühbehandlung. Durch aktive Immunisierung läßt sich die Resistenz gegenüber Vibrionen steigern z. B. bei Meerschweinchen auf eine Erhöhung des ID₅₀ um etwa das 14fache. Im Serum so vorbehandelter Tiere sind meist neben Agglutinen Lysine nachweisbar, die eine Vermehrung lebender Vibrionen verhindern, aber auch ohne nachweisbare humorale Antikörper kann das Tier geschützt sein.

Im Serum eines Menschen können nach Überstehen einer Cholera oder nach Vorbehandlung mit abgetöteten Erregern die gleichen bakteriziden Stoffe auftreten, ein Maß des Immunitätsgrades stellen sie jedoch nicht dar. Die Immunität nach Cholera schwindet mit der Zeit wieder.

Die Schutzimpfung mit abgetöteten Kulturen geht auf Kolle zurück (1896). Nach diesem Verfahren werden Agarkulturen mit phys. NaCl-Lösung abgeschwemmt und durch Erhitzung auf 53—54° für etwa 1 Std. schonend abgetötet. In Indien wird eine mit 1% Phenol (ohne Erhitzung) abgetötete Vakzine verwendet, auch formal abgetötete Suspensionen sind in Gebrauch. Die Stämme sollen gute antigene Wirkung zeigen, bestimmte biochemische Merkmale aufweisen und für Versuchstiere hoch virulent sein. Aus Epidemien frisch isolierte Kulturen sollen mit einbezogen werden. Eine internationale Standardisierung auf den Gehalt an den einzelnen Typen ist vorgesehen. — Die Kombination mit Typhus Vakzine hat sich bewahrt.

Der Impfstoff wird auf Keimfreiheit geprüft und zur Konservierung mit 0,5% Phenol versetzt. Das Präparat der Hoechst-Farbwerke enthält 5 Milliarden Keime/ccm in der sogenannten Tetravakzine beträgt der Vibrionenanteil etwa 1 Mill. Keime/ccm. Von konzentrierteren Impfstoffen (8 Mill. Keime) soll u. U. schon 1 Impfung genügen.

Die Impfung erfolgt in der Regel 2 bis 3mal subkutan mit den Dosen 0,5 ccm, 1,0 (und 1,0) ccm in der gleichen Weise und an der gleichen Stelle wie die Typhus Schutzimpfung. Die 3. Injektion wird von manchen Autoren für entbehrlich gehalten. Die Impfreaktionen sowohl lokal als allgemein sind meist wesentlich geringer als bei der Typhus Impfung, vielfach werden sie subjektiv gar nicht bemerkt. Ein Formalimpfstoff evtl. mit Toxoid, steht nicht zur Verfügung. Oralimpfstoffe haben sich bis jetzt nicht ausreichend bewahrt, wenn auch günstige Urteile vorliegen.

Die Schutzwirkung stellt man sich so vor, daß die Schutzstoffe in der Darmwand die Vermehrung und nekrotisierende Schädigung der Vibrionen verhindern. Wie weit

bei der Immunisierung auch eine anti (endo)toxische Komponente mit beteiligt ist steht noch offen

Die Schutzdauer bemisst man auf etwa 3 Monate Unmittelbar nach der Impfung kann die Serum Bakterizidie bis auf das 50fache des Normalwertes ansteigen Etwa 4—6 Tage nach der Impfung setzt der Schutz ein der Mausechutzversuch ist innerhalb bestimmter Grenzen d. h. soweit humorale Schutzkörper vorliegen als Nachweis geeignet

Günstige Berichte über Impferfolge aus der Vorkriegszeit stammen u. a. aus Japan und Rußland Im Balkankrieg wurden im griechischen Heer unter 2mal Geimpften ein Erkrankungsanfall von 0,7% und unter Ungeimpften von 29% festgestellt hinsichtlich Sterblichkeit standen sich gegenüber 10,2% und 27,5%

Im ersten Weltkrieg wurde das Ausbleiben größerer Choleraausbrüche von der Mehrzahl der Kliniker und Hygieniker der Durchimpfung der Truppe zugeschrieben es erkrankten im deutschen Heer 3303 Soldaten im Osten eine Zahl die weit unter dem Erkrankungsbefall des weniger gut durchgeimpften österreichischen Heeres (rund 50000) liegt Die Letalität der Ungeimpften (39%) war nach der österreichischen Statistik etwa 2½mal höher als die der Geimpften (15%) Die Verschonung der Truppen von Choleraepidemien auf hochgradig verseuchten Kriegsschauplätzen bezeichneten Koller u. Hetsch als unbestrittene Erfolge die Impfung habe eine Feuerprobe in größtem Stil bestanden

In Ägypten lief nach Auftreten der ersten (diagnostizierten!) Fälle Ende September 1947 die Impfkaktion an Von den Ungeimpften starben 42,9% von den Geimpften 26,5% Mit etwa 20000 Fällen erreichte die Morbidität nur etwa ¼ der vorausgegangenen Epidemie des Jahres 1902

Bei Impfungen während Epidemien sind vereinzelt auch besonders schwere Verlaufsformen beschrieben worden anscheinend hat es sich dabei um Inkubationsimpfungen gehandelt Von vielen Autoren wird aber das Auftreten einer negativen Phase bestritten

Als Maßnahme zur Epidemieprophylaxe hat sich nach übereinstimmendem Urteil die Massenimpfung in Verbindung mit den übrigen sanitären Maßnahmen durchaus bewährt eine Senkung der Morbidität und Letalität wird erreicht und damit trägt sie zur Milderung der Seuchengefahr bei Im Einzelfall kann keine sichere Wirkung erwartet werden Allein aber die Aussicht auf geringere Erkrankungsanfälligkeit und leichteren Erkrankungsverlauf rechtfertigt angesichts der mit so hoher Letalität (bis 50%) belasteten Infektion die Impfprophylaxe voll und ganz auch wenn es sich nur um einen relativen Impfschutz handelt

Zur Einreise nach Indien und Pakistan ist die Schutzimpfung 6 Tage bzw. während eines Zeitraumes von 6 Monaten vor der Ankunft obligat Die Impfbescheinigung im internationalen Impfpasß erspart Reisenden aus Choleragebieten eine sonst u. U. angeordnete Isolierung die Gesundheitsbehörde des Einreiselandes begnügt sich mit Beobachtung

Schutzimpfung gegen Pest

Endemische Pestgebiete gibt es in Asien besonders in China Mongolei Mandschurien, Indien Indonesien (besonders Java) Burma Thailand und auf der arabischen

Halbinsel In Afrika liegen die Herde besonders in der Mitte und dem Süden des Kontinents und auf Madagaskar aber auch Nordafrika ist nicht ganz frei von der Seuche In Sudamerika vermag die Pest sich auch in einzelnen Gegenden zu halten Mit zunehmender Ratten- und Flohverbreitung wächst die Seuchengefahr

Nach Überstehen der Erkrankung bleibt Immunität zurück Tiere lassen sich durch *virulen-geschwächte lebende Erreger* immunisieren Mit *schonend abgetöteten Keimen* (60° erhitzt) ist gleichfalls ein Schutz zu erzielen offenbar aber etwas geringer

Beide Vakzine Arten werden auch zur Schutzimpfung der Menschen verwendet Bei der US Armee wurde im letzten Krieg ein Impfstoff aus formolabgetöteten Bakterien (2 Milliarden/ccm) benutzt von dem 2 Injektionen (0.5 und 1.0 ccm) im Abstand von 7—10 Tagen gegeben wurden Auf Java und Madagaskar machte man im großen Umfang von der Lebendvakzine Gebrauch

Der Impfschutz druckte sich in einem Rückgang von Morbidität und Letalität aus

In gefährlichen Gegenden wird von den Einreisebehörden in der Regel eine Impfung bei Betreten des Landes gefordert Die *Schutzdauer* wird amtlich für 1 Jahr anerkannt

Impfplan für Reisen in außereuropäische Länder

Die folgende Übersicht gibt einen ungefähren Anhalt welche Impfungen in den einzelnen Ländern in Frage kommen Es empfiehlt sich, das Impfprogramm von Fall zu Fall je nach der Reiseroute (auf Grund der Angaben der Reisebüros Fluggesellschaften Konsulate) aufzustellen Ob eine Impfung erforderlich ist richtet sich auch nach der akuten Gefahrensituation dem Herkunftsland der Aufenthaltsdauer (Zwischenlandung oder länger) und anderen Bedingungen

Impfungen für Reisen in außereuropäische Länder

(nähere Angaben im Text)

+ = obligatorisch

(+) = empfohlen

Land	Pocken	Ty Paraty	Gelbfieber	Cholera	Pest
<i>Afrika</i>	+	(+)	+		
Madagaskar	+	(+)	+		(+)
<i>Nordamerika</i>	+				
<i>Sudamerika</i>	+	(+)	+		
<i>Australien</i>	+	(+)	+		
<i>Asien</i>	+	(+)		(+)	(+)
Indien	+	(+)		+	
Pakistan	+	(+)		+	
Thailand	+	(+)		+	

Impfungen gegen Gelbfieber und Cholera sind in den Internationalen Impfpfaß (International Certificates of Vaccination) der Weltgesundheitsorganisation mit Unterschrift des Impfarztes und Siegel zu bescheinigen

Schrifttum

- 1 Kolle W H Hetsch & H Schloßberger Exper Bakteriologie u Infektionskrankheiten Verlag Urban u Schwarzenberg 1952
- 2 Nauck E G Lehrbuch d Tropenkrankheiten Georg Thieme Verlag Stuttgart 1956
- 3 Preventive Medicine in World War II 3 Bd Washington 1955

KOMBINIERTE SCHUTZIMPFUNG, IMPFPLAN UND HINWEISE ZUR VERHÜTUNG VON IMPFSCHÄDEN

von F. Hansen und H. Spiess

Grundlagen der Mehrfachschutzimpfung

Im Laufe der letzten 4 Jahrzehnte sind zahlreiche Schutzimpfungen entwickelt worden, die fast stets mehrere Injektionen erfordern. Wenn alle Impfstoffdosen einzeln gegeben werden mußten, wurde auch der Impffreudigste zurückschrecken. Und selbst nach Einführung der kombinierten Impfstoffe kann ein vollständiges Impfprogramm nur mit einer immer noch beachtlichen Zahl zumindest lastiger Injektionen verwirklicht werden. Die Suche nach hochwirksamen Impfstoffantigenen und Kombinationen, die mit nur wenigen Einspritzungen eine tragfähige Immunität auslösen, bleibt noch eine dringliche Aufgabe.

In seinen grundlegenden Untersuchungen wies *Castellani* (1) 1905—1917 die Möglichkeit nach, mit einer Mischung verschiedener Salmonellen, Cholera, Dysenterie und anderer Impfstoffe gleichzeitig zu immunisieren. (2) *Ramon* u. *Zoeller* (3) schufen den Impfstofftyp, der bei den heute üblichen Schutzimpfungen die größte Bedeutung hat. Sie mischten Typhus und Paratyphus A und B Vakzine (TAB) mit Toxoiden und stellten eine wesentlich verstärkte Wirkung der Toxoide fest, ohne daß die Typhusagglutininbildung behindert wurde. Diese Beobachtung ließ sich in der Folgezeit oft bestätigen (4).

Bei richtig gewähltem Mischungsverhältnis können Impfstoffe mit mehreren Einzelantigenen von ganz unterschiedlicher Herkunft durchaus eine normale oder gesteigerte Antikörperbildung gegen jede Komponente hervorrufen. *Ramon* (5) hält wegen seiner guten Immunisierungserfolge die Konkurrenz der Antigene für widerlegt. Immerhin gibt es einige Beobachtungen, die die Möglichkeit einer gegenseitigen Hemmung von Antigenen beweisen. 100 Teile Euglobulin unterdrücken die antigene Wirkung von 1 Teil Albumin vollständig; dagegen kann ein großer Albuminüberschuß die antigene Wirkung einer kleinen Globulinmenge nicht behindern (6). Nach Injektion einer Mischung von Scharlachimpfstoff mit hochwertigem D₁ Adsorbattoxoid kommt nur eine geminderte D₁ Antitoxinbildung in Gang (7). Auch der Immunitätszustand des Impflings kann bedeutungsvoll sein. *Barr* u. *Llewellyn Jones* (8) fanden bei D₁ immunisierten Meerschweinchen nach Impfung mit D₁ Tetanustoxoid eine erheblich herabgesetzte Tetanusantitoxinbildung; diese Hemmung blieb nach Impfung mit Tetanustoxoid allein aus. Der Befund konnte praktische Bedeutung haben, sofern er beim Menschen bestätigt wird. Es würde dann unzweckmäßig sein, die Erstimmunisierung mit einem Antigen in einem gemischten Impfstoff zu beginnen, wenn der Impfling schon gegen eine Komponente des Impfstoffs immunisiert ist (9). Diese mögliche Störung ist leicht zu umgehen, wenn Säuglinge stets mit Diphtherie-Tetanus-Pertussisimpfstoff (DTP) aber nicht mit Einzelantigenen immunisiert werden.

Einen ausgesprochen *synergistischen Effekt* hat nach H Schmidt (26) die gleichzeitige Verimpfung von Pertussis und Diphtherie Vakzine

Die Verwendung kombinierter Impfstoffe erleichtert die Organisation der Schutzimpfungen sie spart Zeit und Geld und verringert die Belastigung der Impflinge Zu dem kann in der Regel ein verstärkter Immunisierungseffekt erwartet werden Bei optimalem Gehalt an mineralischem Adjuvans wird die antigene Wirkung adsorbierter Toxoide nicht mehr überzeugend gesteigert In England bevorzugt man deshalb in letzter Zeit Mehrfachimpfstoffe mit stark verringertem oder fehlendem Mineralzusatz (10 11) zumal man hofft dadurch die Provokation von Polioerkrankungen bei Geimpften abzuschwächen Für Schutzimpfungen im 1 und 2 Trimenon scheint vorerst der allgemeine Verzicht auf Adsorbatvakzinen nicht gerechtfertigt zu sein denn der verstärkte Immunisierungseffekt ist in dieser Zeit noch nicht durch ernstere Lokal und Allgemeinreaktionen belastet

Die Verwendung von Mehrfachimpfstoffen ist nur dann sinnvoll wenn die Menge jedes Einzelantigens für eine genügende Grundimmunisierung ausreicht Deshalb muß die D₁ Toxoidquote bei Impfungen von Säuglingen reichlich bemessen sein weil die oft noch vorhandenen intrauterin erworbenen Antikörper einen Teil des Impfantigens abfangen Das Volumen einer Impfstoffdosis soll 20 ccm nicht übersteigen Größere Volumina verstärken die Begleitreaktionen Mischungen von mehr als 3 Antigenen sind im allgemeinen nicht in den empfohlenen kleinen Flüssigkeitsmengen unterzubringen sie machen starke örtliche und allgemeine Störungen (12)

Die Wirksamkeit der kombinierten Impfstoffe überzeugte 1931 wurde in der französischen Armee und Marine die D₁ TAB Impfung *obligatorisch* 1936 die D₁ Tet TAB Impfung und 1940 die D₁ Tet Impfung für über 1 Jahr alte Kinder (5) Viele Länder übernahmen die Methode vor allem für die Streitkräfte

Ausgedehnte Untersuchungen über den Nutzen kombinierter Impfstoffe bei Säuglingen und Kleinkindern hatten sehr befriedigende Ergebnisse (13 14 15 16 17 18 19 20 21 22) Die Immunisierung gegen Tetanus gelang stets und durchaus zuverlässig die D₁ Antitoxinbildung war in der Regel ebenfalls voll ausreichend am wenigsten sicher und im Erfolg am schwierigsten zu beurteilen war die Keuchhustenimmunisierung deren unzweifelhafter Nutzen bei massiver intrafamiliärer Exposition sichtbar wurde

Die Zusammensetzung der DTP Impfstoffe unterscheidet sich je nach Hersteller z T beträchtlich Fast stets ist der D₁ Toxoidgehalt mit 12,5—25 Lf/ml mehr als doppelt so groß wie der Tetanustoxoidgehalt mit 5—10 Lf/ml Die Lf Zahlen geben keinen sicheren Aufschluß über den Immunisierungswert der bei deutschen Impfstoffen in Schutzeinheiten (SE) angegeben wird Der Gehalt an H pertussis keimen schwankt zwischen 15 und 30 Milliarden/ml er soll 8 SE/ml entsprechen

Bei verschiedenen Impfungen bestehen deutlich ausgeprägte individuelle Unterschiede des Antikörperbildungsvermögens (22) Hohe Antikörpertiter gegen ein bestimmtes Antigen bei einem Impfling sind jedoch keine Gewähr für eine ebenso gute Antikörperbildung gegen andere Impfstoffkomponenten (15 17) Es gibt offenbar Personen mit einer auf einzelne Antigene beschränkten Unfähigkeit der Immunisierung Thandrup (23) berichtete über einen 8jährigen Jungen der 4mal Masern 2mal Keuchhusten und 2mal Roteln hatte und der nach Vakzination D₁ und Tetanusantitoxin in normaler Menge bildete Im Durchschnitt der Gruppen fielen aber doch hohe und niedrige Antikörpertiter gegen die verschiedenen Antigene zusammen (19)

Möglichkeiten der Impfstoffkombination

Zahlreiche *Impfstoffkombinationen* sind möglich, die je nach Alter Beruf örtlicher oder zeitlicher Bedrohung der Impflinge ausgewählt werden. Neben den Einzelimpfstoffen sind folgende Kombinationen im Handel: Die *Zweifachkombination* gegen Diphtherie und Tetanus, Diphtherie und Pertussis, Diphtherie und Scharlach; die *Dreifachkombination* gegen Diphtherie-Pertussis-Tetanus, Diphtherie-Scharlach-Pertussis, Diphtherie-Scharlach-Tetanus und die *Tetrazakine* gegen Typhus Paratyphus A und B und Cholera.

Für die Anwendung der Mischimpfstoffe einige *Beispiele*: Im Säuglingsalter die DTP Impfung, im Kleinkindes- und Schulalter die DT Impfung für Soldaten und Krankenpflegepersonal die TAB DT Impfung. Die Beimischung von Scharlachimpfstoff ist wenig erfolgversprechend, da es kaum gelingt, mit 2 oder 3 Impfdosen einen sicheren Schutz vor Scharlach zu vermitteln. Einzelne Impfungen, die sich im Stadium der Erprobung befinden wie die Polioomyelitischutzimpfung werden vorerst aus praktischen Gründen nicht mit anderen kombiniert, desgleichen nicht Impfungen mit Lebendvakzinen.

Die Ansichten über die zweckmäßigsten und notwendigen *Zeitabstände zwischen den einzelnen Impfungen* sind in verschiedenen Ländern geteilt. Ernsthaftige Schädigung der Impflinge oder wesentliche Minderung des Impfeffektes sind bei kurz aufeinanderfolgenden Gaben von verschiedenen unbelebten Vakzinen nicht zu erwarten. Dennoch empfiehlt es sich zwischen 2 Impfungen möglichst eine Pause von 4 Wochen einzuschleiben. Größere Vorsicht ist geboten, wenn Schutzimpfungen mit lebenden Erregern einer anderen Vakzination vorausgehen oder folgen. Dies gilt für die BCG- und vor allem für die Pockenschutzimpfung, die zu einer mindestens 4 Wochen nach wirkenden Allgemeinreaktion führt. Lebendvakzinen sollten nicht vor Ablauf von 4 Wochen nach einer anderen Schutzimpfung angewendet werden. Nach der Pockenschutzimpfung halten wir eine Pause von 2 Monaten für angezeigt. Gins (25) verlangt sogar 3 Monate.

Die Vorsicht mit Impfmaßnahmen vor und nach der Pockenschutzimpfung ist durch die gefürchtete Encephalitis post vaccinationem und dadurch bedingte Regressansprüche der Geschädigten verständlich. Ob sie sachlich berechtigt ist, bleibe dahingestellt. Andernorts wird großzünger vorgefahren. Peterson u. Christie (15) kombinieren die 1. Dosis DTP Impfstoff Vahlquist und Mitarb. (16) die 2. DTP Dosis mit der Pockenimpfung. In Italien (2) werden aus organisatorischen Gründen die D₁ und die Pockenschutzimpfung bei den Zweijährigen gleichzeitig vorgenommen. Über unerwünschte Folgen dieser Mehrfachimpfung ist nichts berichtet worden.

Wir teilen jedoch den vorsichtigeren Standpunkt, daß die Pockenschutzimpfung — wie oben ausgeführt — zeitlich genügend lange (vorher 4, danach 6 Wochen) von anderen Schutzimpfungen getrennt werden sollte.

Die *Kontraindikationen* für die Anwendung kombinierter Impfstoffe decken sich mit denen, die in den vorhergehenden Kapiteln für die Einzelimpfungen besprochen wurden. DTP Impfstoffe werden im allgemeinen recht gut vertragen. Stärkere Reaktionen sind meist durch die Pertussiskomponente bedingt, die deshalb bei weiteren Impfstoffgaben gegebenenfalls fortgelassen werden kann. Nichtadsorbierte Vakzinen kleine

Volumina und Impfung im 1. Halbjahr mindern die Begleitreaktionen, diese entsprechen denen nach Keuchhustenschutzimpfung.

Das für unser Land z. Z. am besten geeignete Impfprogramm läßt sich nur dann sinnvoll durchführen, wenn zeitweilig Nichtimpffähige bald nach Ablauf der Rekonvaleszenz immunisiert werden können. Hierzu ist außer der Mithilfe der in der Praxis tätigen Ärzte die Einrichtung von Dauerimpfstellen erforderlich. Bei nur 2 öffentlichen Impfterminen pro Jahr ist der Zeitverlust durch eine Rückstellung zu groß. Zu den organisatorischen Maßnahmen gehört auch die Einführung eines mehrsprachigen international gültigen Impfpasses und die Aufklärung der Bevölkerung über Art und Zweck der Schutzimpfungen.

Impfplan für Kinder

Neugeborene

3 Monat

4 Monat

5 Monat

7 Monat

8 Monat

9 Monat (um 2. oder 3. Halbj. nicht nach dem 3. Lebensjahr!)

15 Monat

18 Monat

Bei Schuleintritt

12 Jahr

Vor Schulentlassung

BCG Impfung

1. Dosis D₁ Tet Pert Mehrfachimpfstoff

2. Dosis D₁ Tet Pert Mehrfachimpfstoff

3. Dosis D₁ Tet Pert Mehrfachimpfstoff

Poliomyelitischutzimpfung 1. Dosis

Poliomyelitischutzimpfung 2. Dosis

Pockenschutzimpfung

Poliomyelitischutzimpfung 3. Dosis

D₁ Tet Pert Auffrischung

D₁ Tet Auffrischung (Bei Tuberkulose negativen Wiederholung der BCG Impfung)

Pockenschutzimpfung (Wiederholung)

BCG Impfung bei Tuberkulose negativen

D₁ Tet Auffrischung

Über das Impfprogramm für Reisende in außereuropäische Länder s. S. 305-309

Hinweise zur Verhütung von Impfschäden

Für die Impfung gilt wie für jede ärztliche Maßnahme das *primum non nocere*. Jede Impfung ist als ärztlicher Eingriff anzusehen und bedarf bis auf die durch das Reichsimpfgesetz obligatorisch durchzuführende Pockenschutzimpfung des Einverständnisses des zu Impfenden, bei Minderjährigen der Eltern oder deren verantwortlichen Stellvertreter (§ Kapitel Staat und Impfung). Denn jede Impfung birgt ein Risiko, das — obwohl gering — doch zur Aufklärung verpflichtet.

Infektion durch Injektion

Der Verhütung von Infektionen durch die Impfung wird seit einigen Jahren vermehrte Aufmerksamkeit gewidmet. Wir meinen hier nicht die immer erstrebte Verhütung von fliegenden oder Schmierinfektionen während der Impfprozedur, sondern die Übertragung von Krankheitserregern durch verseuchte Spritzen und Kanülen bei der Injektionsimpfung. Über die Händedesinfektion des Impfarztes und die Säuberung der Impfstelle s. in Richtlinien für Injektionsimpfungen Seite 315-344.

Während auf das Verhüten der Übertragung bakterieller Infektionen und Krankheiten wie Lues, Tuberkulose, Malaria u. a. immer geachtet wurde, ist die Häufung der

Serumhepatitis seit dem letzten Weltkrieg auffällig und Gegenstand vielfältiger Untersuchungen und Diskussionen geworden

Die *Inokulationshepatitis* ist seit mehreren Jahrzehnten bekannt und nach Pockenvakzination, Reihenimpfungen und Injektionen beobachtet worden. Daß die Übertragung aber nicht nur durch virushaltiges Injektionsgut (s. Inokulationshepatitis durch Humanserum S. 293) oder den kontaminierten Impfstoff, sondern auch durch Sterilisations- und technische Fehler verursacht werden kann, wurde erst neuerdings berücksichtigt.

Bigger (27) zeigte 1943, daß die üblichen Methoden der Sterilisation von Nadeln und Spritzen unzulänglich sind. Das Hepatitisvirus bleibt bekanntlich auch nach mehrstündigem Erhitzen bis 60° aktiv.

Die bedeutendste Gefahr der Spritzenverunreinigung entsteht beim Abnehmen der Kanüle und durch den dabei auftretenden Sog von der Kanülenspitze zum Kanülenansatz hin (28, 29). Bei Kontamination der Kanülenspitze muß deshalb mit der Verunreinigung des Spritzeninhaltes gerechnet werden. Bei Verwendung derselben Spritze für weitere Injektionen kann es also trotz Auswechselns der Kanülen zur Infektion durch Injektionen kommen. Eine Verunreinigung des Spritzeninhaltes fanden wir beim Weglegen der Spritze (mit aufsitzender kontaminierter Kanüle) durch den bei der Abkühlung eintretenden Sog zum Spritzeninnenraum.

Sterilisation des Impfbestecks

Mit Rundschreiben vom Bundesministerium des Innern (G. M. III 1956 S. 289) sind neue Richtlinien zur Ausführung von Injektionsimpfungen sowie zur Sterilisation von Spritzen, Hohladeln usw. gegeben worden, die im Anhang (S. 344) abgedruckt sind. Danach sollen Spritzen nur noch für eine Injektion verwendet werden, wenn nicht eine Spezialspritze zur Verfügung steht, die den Hughschen Absatzfehler ausschließt¹. Die Kanülenlänge soll mindestens 3,2 cm betragen. Die Sterilisation des vorher gereinigten Impfbestecks sollte mit Heißluft von 180° C mindestens 30 Min. für die *Dampfsterilisation* mit 1 atü Druck bei 120° C 20 Min. bei 2 atü Druck und 184° C 10 Min. betragen. Nur als Notmaßnahme kann nach sorgfältiger mechanischer Reinigung des Spritzenbestecks eine Sterilisation durch 30 Min. dauerndes Auskochen in einer wässrigen 0,5–1% Formalin- und 0,5% Natriumnitrit enthaltenden Lösung gelten. Gegen das Ausguben sauberer Impfpflanzetten zwischen den Impfungen bestehen keine Einwände. Das Ausguben von Injektionsnadeln (Platin) ist mit Recht nicht mehr zulässig.

Mit der sicheren Sterilisation des Impfbestecks ist es allem jedoch nicht getan. Spritzen und Nadeln müssen nach der Entleerung in einem sterilisierbaren Behälter bis zur baldigen Verwendung sauber und trocken aufbewahrt werden. Die Wirkung von Alkohol, in dem sowohl Sporen wie Viren konserviert werden können, ist illusorisch.

Schaden durch den Impfstoff

Auf Nebenwirkungen und Komplikationen und deren Verhütung wird in den einzelnen Impfkapiteln hingewiesen. Hier geben wir daher nur zusammenfassend einige Hinweise, deren Beachtung es gestattet, die niemals vollkommen vermeidbaren Impf-

¹ O. Gross (Zbl. Bakt. 161: 532, 1954) hat eine solche Spritze angegeben, mit der man jedoch nicht aspirieren kann, wodurch die Gefahr einer Injektion von Vakzine besteht.

schaden auf ein Minimum zu reduzieren Man bedenke daß mit der Vakzination Krankheiten verhütet oder zumindest abgeschwächt werden sollen und können die ohne den Impfschutz größere Opfer fordern wurden Da aber der Körper mit der aktiven Schutzimpfung zwecks Bildung des erstrebten Schutzes zur Auseinandersetzung mit dem Impfantigen gezwungen wird muß man in seltenen Fällen mit Impfschaden rechnen Dieses Risiko so gering wie möglich zu halten ist die Aufgabe des wissenschaftlich und praktisch tätigen Arztes

Impffähigkeit

Man beachte daß mit Ausnahme weniger Patienten (z B kompensierte chronische Cardiopathie und stabiler Diabetes mellitus) nur gesunde Menschen mit Lebendvakzinen geimpft werden! Dasselbe gilt für alle anderen aktiven Schutzimpfungen falls nicht die Aufnahme in eine größere Gemeinschaft (Heilstätte Heim Schule) die Impfung mit geringem Risiko für die bestehende Erkrankung wünschenswert erscheinen läßt Die Entscheidung darüber muß aber dem behandelnden Arzt vorbehalten bleiben und darf nicht von einer Institution oder Behörde vorgeschrieben werden falls nicht besondere Maßnahmen zur Seuchenbekämpfung erforderlich sind

Im *Schulseuchenerlaß* vom 30.4.1942 und den Erlassen zur *Verhütung der Einschleppung übertragbarer Krankheiten in Kinderheime* vom 30.4. und 29.12.1939 werden Impfmaßnahmen nicht gefordert

Die gefürchtetste Komplikation der Pockenschutzimpfung ist die Enzephalomyelitis postvaccinalis Zu ihrer Beschränkung gibt Kleinschmidt (30) folgende Regeln

- 1 Die Pockenimpfung ist bei Kindern die selbst oder deren Geschwister an Krankheiten des Zentralnervensystems gelitten haben oder leiden abzulehnen oder wenigstens nur nach genauer Prüfung vorzunehmen
- 2 Die Pockenimpfung ist möglichst im 2. oder 3. Lebenshalbjahr vorzunehmen Länger dauernde Zurückstellungen wegen banaler Erkrankungen sind zu vermeiden damit keine Überalterung der Impfung eintritt Dauerzurückstellung kommt nur nach dem 3. Lebensjahr auf Grund individueller Beurteilung in Betracht (s S 194)
- 3 Die Pockenimpfung sollte in Zeiten saisonbedingter Anfälligkeit des Zentralnervensystems d h in den Monaten März und April nicht vorgenommen werden
- 4 Die Pockenimpfung muß verschoben werden wenn im Impfbezirk entzündliche Erkrankungen des ZNS oder sonstige übertragbare Krankheiten gehäuft beobachtet werden

Wir möchten hinzufügen daß Ekzempatienten und Hautkranke für die Dauer der Krankheit nicht geimpft werden sollen (s Richtlinien S 194) Ferner hat sich der Impfarzt vor der Zweitimpfung unbedingt davon zu überzeugen daß die Erstimpfung in den ersten Lebensjahren erfolgreich durchgeführt wurde Hat eine Erstimpfung nicht stattgefunden oder ist sie ohne Erfolg gewesen so sollte die Zweitimpfung zum gesetzlich vorgeschriebenen Zeitpunkt im 12. Jahr unterbleiben Sie kann zu einem späteren Termin nachgeholt werden (S 192) Ausnahmen vom Impfgesetz S 326

Bezüglich der übrigen Schutzimpfungen beachte man die in den betreffenden Kapiteln vermerkten Gegenindikationen Allgemein gilt auch hier wenn nicht zwingende Gründe vorliegen wie z B für die indizierte Impfung gegen Tollwut daß nur gesunde Menschen geimpft werden sollten Von der aktiven Schutzimpfung auszuschließen sind Hautkranke für die Dauer des Hautleidens für die BCG Impfung bildet das Ekzem bei Kindern keine Gegenindikation nach Joppich auch nicht für die Diphtherieimpfung Die Tetanusschutzimpfung wird für Allergiker sogar empfohlen um ihnen das viel größere Risiko der Überempfindlichkeitsreaktion bei Serumgabe zu ersparen Durchgemachte Krankheiten des Nervensystems und das Vorliegen einer Allergie

mahlen zur Vorsicht. Bei bestehender oder ausheilender akuter oder chronischer Infektion sowie nach Heilung oder vorangegangener Impfung empfiehlt es sich bis zur durchzuführenden Impfung ein Intervall von mindestens 4 Wochen einzuhalten (s. Ausnahmen von Pockenimpfpflicht S. 326).

Schließlich gilt die unter Punkt 4 der für die Pockenschutzimpfung gegebenen Empfehlung, daß Impfungen nicht durchgeführt werden sollten, wenn im Impfbezirk (oder Schule) entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems oder sonstige übertragbare Krankheiten gehäuft vorkommen (s. Poliomyelitisprovokation S. 31). Auch bei Vorliegen von Infektionskrankheiten im häuslichen Milieu ist für die Dauer der Infektionsgefahr von einer aktiven Schutzimpfung abzusehen, falls es sich nicht um eine Auffrischungsimpfung handelt.

Verhüten der Serumüberempfindlichkeitsreaktion

Vor der prophylaktischen *passiven Immunisierung mit Serum* ist die Gefahr einer primären oder sekundären Serumreaktion auszuschließen. Das geschieht am sichersten durch den regelmäßig vorher durchgeführten intrakutanen Serumtest mit 0,1 ccm der Serumverdunnung 1:10 des im Handel zu erhaltenden Pferde-, Hammel- bzw. Rinderserums. Wiederholungsinjektionen desselben Serums dürfen bis zum 6. Tage nach der Erstinjektion erfolgen; später ist durch infolge der Erstinjektion gebildete Antikörper mit einer anaphylaktischen Reaktion zu rechnen (Kleinschmidt). Ist bereits früher Serum verabfolgt worden, so darf über Jahre Serum derselben Tierart nicht wieder verwendet werden!

Nach Injektion gereinigten Serums ist die Gefahr einer Überempfindlichkeitsreaktion zwar geringer, aber nicht völlig ausgeschlossen, denn auch in den gereinigten Sera ist noch Tierserumeiweiß enthalten (Fermoserum, Anaphylaktoserum).

Gereinigt ist ein Serum, wenn die Albumine möglichst entfernt wurden. Die voll antigenen Globuline sind sogar konzentriert und unverändert darin enthalten.

Nur bei *fermentativ* veränderten Seren ist das Globulinmolekül zerschlagen; dadurch sinkt die Gefahr anaphylaktischer Reaktionen.

Ist es unklar, ob bereits früher einmal eine Seruminjektion erfolgte, so kann nach negativem Intrakutantest (1:10) die desensibilisierende, fraktionierte intramuskuläre oder besser subkutane Serumgabe erfolgen. Zunächst 1 ccm, nach 2 Stunden 1 ccm, nach weiteren 2 Stunden der Rest der Serummenge (Kleinschmidt). Liegt eine Serumgabe länger als 4 Jahre zurück und steht kein anderes Tierserum zur Verfügung, so kann nach dem von Stalte angegebenen Schema verfahren werden (s. S. 35).

Tritt nach intrakutaner Serumvorprobe eine Quaddelreaktion auf, so läßt sich bei primärer Serumüberempfindlichkeit eine Desensibilisierung nicht erzielen (30), wohl aber bei Sensibilisierten. Bei primärer Überempfindlichkeit ist es erforderlich, Serum anderer Tierart zu testen.

Nach jeder Seruminjektion sollte der Impfling mindestens 20 Min. unter ärztlicher Kontrolle bleiben. Tritt ein Serumschock durch primäre Idiosynkrasie oder Anaphylaxie (Wiederholungsinjektion) ein, so sind sofortige Adrenalin-, ACTH- oder Nebennierenrindenhormoninjektionen indiziert (S. 35).

Fragen und Untersuchung vor Vakzine- oder Seruminjektion

Zur Verhütung von Impfschaden ist es nach dem Gesagten erforderlich, vor der Injektion eine *Anamnese* aufzunehmen sowie eine *orientierende Untersuchung* des

Impflings durchzuführen Die Anamnese vor der aktiven Schutzimpfung muß zwecks Verhütung von Komplikationen folgende Fragen enthalten

- 1 Bisherige Krankheiten des Impflings insbesondere des Nervensystems?
- II Krankheiten in den letzten 6 Wochen?
- 3 Augenblicklicher Gesundheitszustand?
- 4 Überempfindlichkeitsreaktionen des Impflings oder in der Familie?
- 5 Infektionen im Milieu?
- 6 Impfungen in letzter Zeit?

Bei passiver Immunisierung mit Serum

- 1 Frühere Seruminjektion welches Serum?
- 2 Allergien des zu Schutzenden oder in dessen Familie (Asthma Ekzem Heufieber)?

Vor jeder Impfung orientiere man sich über die Aufbewahrung (Kühlschrank) Art und Verwendbarkeit des Impfstoffs oder Serums Nach erfolgter Injektion sind Impfungen wie Serumgaben durch einen *Ausweis* am besten in einem Gesundheits oder Impfaß zu bescheinigen

Schrifttum

- 1 Castellani A & R W Mendelson Brit Med J 2 711 (1915)
- 2 Mazzetti G et al Ann Sanita Pubbl 16 107 (1953) Lit!
- 3 Ramon G & Ch Zoeller Compt rend Soc Biol III 106 (1926)
- 4 Maclean, I H & L B Holt Lancet 2 581 (1940)
- 5 Ramon G Rev Immunol 17 295 (1953) Lit!
- 6 Doerr R Handb der normalen und patholog Physiol 13 650 (1929)
- 7 Gunther O Dtsch med Wschr 1956 1027 und 1056
- 8 Barr M & Llewellyn Jones M Brit J Exper Path 34 233 (1953)
- 9 Cockburn, W C Bull World Health Organizat 13 409 (1955) Lit!
- 10 Ungar J Proc roy soc Med 45 674 (1952)
- 11 — Brit med J 1 841 (1956)
- 12 Stern P Arztl Wschr 8 1033 (1953)
- 13 Di Sant Agnese P A Pediatrics 3 20 181 333 (1949)
- 14 Sauer L W & W H Tucker Amer J Publ Health 40 681 (1950)
- 15 Peterson J C & A Christie Amer J Dis Childr 81 483 (1951)
- 16 Ericsson H Heaselvik L & B Vahlquist Acta paediat 42 540 u 542 (1953) 43 15 u 22 (1954)
- 17 Feldman G V Arch Dis Childr 29 175 (1954)
- 18 Bousfield G & L B Holt Med Officer 92 289 (1954)
- 19 Barr M Glenny A T & N R Butler Brit Med J II 635 (1955)
- 20 Parish A J Brit Med J II 631 (1955)
- 21 Chev   J & J Zourbas Atti del 2° Convegno Internat di Standardizzazione Immuno microbiol Roma 1956
- 22 Prigge R Arzneimittel Forsch 6 1 (1956)
- 23 Thamdrup E Acta paediat 41 276 (1952)
- 24 Institut Pasteur Serums et Vaccins Paris 1954
- 25 Gins H A Off Gesundh dienst 1953 267
- 26 Schmidt H Behringwerkmittelg Nr 23 (1950)
- 27 Bigger zit nach E H Cullinan Dtsch med Wschr 1957 237
- 28 Hughes R R Brit Med J 1946 685
- 29 Hughes R R Evans R J & E T C Spooner Brit Med J 1950 185
- 30 Kleinschmidt H Regensburger Jahrb arztl Fortbildg 5 1 1956

STAAT UND IMPFUNG

K. Petzelt¹

A IMPFUNG UND VERFASSUNG

I Schutzimpfung als Staatsaufgabe - Die Gesetzgebungskompetenz

Der Staat soll seine Bürger schützen und des Landes wie des einzelnen Wohlfahrt fördern. Dieser Aufgabe dienen unter anderem die Landesverteidigung, der Verfassungsschutz, die Bewahrung der Rechtsordnung, die Abwehr von Gefahren, die Erziehung der Jugend, die Sorge für Alte und Kranke und nicht zuletzt die Fürsorge des Staates für die Erhaltung und Förderung der Gesundheit des ganzen Volkes. Die Verantwortung für die eigene Gesundheit ist in erster Linie Sache des einzelnen. Der Staat hat nur die Aufgabe, die erforderlichen Voraussetzungen dafür zu schaffen und dafür zu sorgen, daß auch der Arme die nötige Heilfürsorge erhält. Die staatliche Wohlfahrtspflege wird aber niemandem aufgezungen.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn der einzelne durch Vernachlässigung der Sorge für seine Gesundheit die Allgemeinheit gefährden würde. Hier kann und muß der Staat eingreifen, nicht um des einzelnen willen, sondern um die der Allgemeinheit drohende Gefahr abzuwehren. Aus der Aufgabe der Gefahrenabwehr folgen das Recht und die Pflicht des Staates zum Schutz gegen übertragbare Krankheiten, Pflichtimpfungen anzuordnen.

Spanien machte als erstes Land die Pockenschutzimpfung zur gesetzlichen Pflicht durch Verordnung des Königs Carlos IV. v. 14. 1805. Im gleichen Jahr ordnete Napoleon die Pflichtimpfung an für alle Soldaten ohne Pockenarben. Im preussischen Heer wurde gegen Pocken seit 1834 geimpft, im österreichischen seit 1868 (1).

Im Deutschen Reich ist die Pflichtimpfung gegen Pocken mit dem Impfgesetz vom 8. 4. 1874 eingeführt worden, nachdem bereits 1835 in Preußen das Regulativ mit der Zwangsimpfung für Epidemiezeiten erlassen war. In Württemberg und Rheinland-Pfalz bestehen ferner Landesgesetze über Diphtherie-Schutzimpfungen, aber ohne allgemeinen Impfwang.

Das Recht zur Gesetzgebung über Maßnahmen gegen gemeingefährliche und übertragbare Krankheiten steht in erster Linie dem Bund zu, soweit ein Bedürfnis nach bundesgesetzlicher Regelung besteht, weil eine Angelegenheit durch die Gesetzgebung einzelner Länder nicht wirksam geregelt werden kann oder die Regelung einer Angelegenheit durch ein Landesgesetz die Interessen anderer Länder oder der Gesamtheit beeinträchtigen könnte oder die Wahrung der Rechts- oder Wirtschaftseinheit insbesondere der Einheitlichkeit der Lebensverhältnisse über das Gebiet eines Landes hinaus sie erfordert. Soweit der Bund von seinem Gesetzgebungsrecht nicht Gebrauch macht, steht dasselbe den Ländern zu (Art. 72, 74 Ziff. 19 GG). Man nennt diese Verteilung der Gesetzgebungszuständigkeit konkurrierende Gesetzgebung, wobei entsprechend der föderativen Tendenz des Grundgesetzes Bund und Länder als Konkurrenten um das Gesetzgebungsrecht zu betrachten sind.

¹ Unter Mitarbeit von H. Hohlberg, Verwaltungsgerichtsrat beim Landesverwaltungsgericht Hannover.

² verwendet Abkürzungen s. S. 342.

II Die Pflichtimpfung und das Grundrecht auf körperliche Unversehrtheit

Die Frage liegt nahe warum Bund und Länder von ihrem Gesetzgebungsrecht nicht in weiterem Umfange durch die Einführung von Pflichtimpfungen gegen andere übertragbare Krankheiten Gebrauch machen z II gegen Diphtherie Scharlach Keuchhusten oder gegen die Volksseuche Tuberkulose Jede dieser Krankheiten fordert viel mehr Opfer als die zur Zeit in Deutschland so gut wie ausgerotteten Pocken Die Antwort ergibt sich aus dem Grundgesetz und den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft

Art 2 Abs III GG garantiert jedem Menschen in der Bundesrepublik das Grundrecht auf körperliche Unversehrtheit als ein schon dem Verfassungsgesetzgeber vor gegebenes natürliches Recht. In dieses Recht darf nur auf Grund eines Gesetzes eingegriffen werden Der Eingriff darf dieses Grundrecht nicht in seinem Wesensgehalt antasten (Art 19 GG) Das wäre der Fall wenn durch einen Eingriff die wesensgemäße Geltung und Entfaltung des Grundrechts starker eingeschränkt wurde als dies der sachliche Grund des Eingriffs zwingend gebietet (Gutachten des Bundesverfassungsgerichts über die Verfassungsmaßigkeit der Pockenschutzimpfung vom 21 I 1958 DVBL S 370)

1 Die Pockenschutzimpfung

Die Pockenschutzimpfung stellt keinen verbotenen Eingriff dar weil sie zum Schutz der Allgemeinheit und des einzelnen vor den Pocken notwendig ist und ihre Gefahr in keinem Verhältnis zu der steht die bei Aufgabe der Pockenschutzimpfung uns alle bedrohen würde Die Pocken sind eine gefährliche Krankheit die im Laufe der Jahrhunderte Millionen Opfer forderte Während der letzten großen Pockenepidemie in Deutschland in den Jahren 1870 bis 1872 starben über 175 000 Menschen (die deutschen Verluste im Kriege 1870/1871 betrugen vergleichsweise etwa 130 000 Mann) Noch viel mehr Menschen wurden zeitlebens durch Pockennarben entstellt oder gar durch die Pocken blind oder taub Nur infolge der allgemeinen Schutzimpfung sind die Pocken in Deutschland zur Zeit erloschen Daß die Gefahr aber fort besteht und bei Nachlassen des Impfschutzes auch in Deutschland mit dem Wieder aufleben der Pocken gerechnet werden muß beweist ihr kurzlicher Ausbruch in Frankreich Demgegenüber sind die Gefahren der Impfung gering Von 1946 bis 1951 wurden 187 Erkrankungen an Encephalitis p v bei Erstimpfungen und 7 bei Wiederimpfungen mit zusammen 80 Todesfällen gemeldet demnach ereignete sich im Laufe von 6 Jahren bei 38 694 Erstimpfungen und 3 838 324 Wiederimpfungen je ein Todesfall ([3] S 12) Demgegenüber wurden in der Bundesrepublik bei einer Einwohnerzahl von 50 Millionen allein im Jahre 1956 etwa 12 000 Todesopfer im Straßenverkehr gezählt d h von etwa 4100 Verkehrsteilnehmern wurde innerhalb eines Jahres einer getötet Dieser Vergleich zeigt die geringe Komplikationsgefahr der Pockenschutzimpfung im Verhältnis zu anderen Erscheinungen unseres Lebens

deren Gefahren wir als selbstverständlich hinnehmen. Die Zumutung des geringen Risikos für den einzelnen Impfling rechtfertigt sich durch den ihm selbst zugute kommenden Schutz vor der Pockeninfektion, der ohne gründliche Durchimpfung keineswegs selbstverständlich wäre. Das Risiko an den Pocken zu sterben war in der letzten großen Pockenepidemie tausendfach größer als das Risiko heute an Enzephalitis p. v. zu sterben. Gewiß ist die Gefahr einer Pockeninfektion für den einzelnen, der sich der Impfung entzieht, heute gering, aber doch nur, weil sich die anderen impfen lassen. Man kann aber anstandigerweise nicht anderen das Risiko einer Maßnahme allein überlassen, deren Vorteile man ebenso wie sie genießt. Handelten alle so, oder auch nur eine größere Zahl, so wären wir insgesamt bald wieder von den Pocken bedroht.

Demgemäß hat das Bundesverfassungsgericht in dem angeführten Gutachten die Verfassungsmaßigkeit des Impfzwanges bejaht. Ihm folgt die einhellige Meinung in Schrifttum und Rechtsprechung (z. B. Kern in [6] III 62 [5] Art. 2 Bem. V 3 S. 187 [4] Art. 2 Bem. 11 BGH in DVBl. 1953 S. 370 f. OVG Lüneburg in DVBl. 1955 S. 539).

2. Andere Schutzimpfungen

Die verfassungsmaßige Zulassigkeit anderer Pflichtimpfungen ist dagegen zweifelhaft, weil nirgends deren Notwendigkeit so evident und die Sicherheit des Erfolges so groß ist wie bei der Pockenschutzimpfung.

- a) Die *Diphtherieschutzimpfung* hat sich ohne Zweifel bei der Bekämpfung der Diphtherie bewährt. Die Morbidität ist bei Ungeimpften 5—10mal, die Letalität 2—10mal größer als bei Geimpften. Ungünstigstenfalls kommt bei Erkrankung auf 5 Ungeimpfte und im Todesfalle auf 1 Ungeimpfte 1 Geimpfter. Immerhin ist zu berücksichtigen, daß die Diphtherieerkrankungen von 1946 bis 1952 ohne systematische Schutzimpfung in der Bundesrepublik um 86% zurückgingen ([3] S. 13 ff.).

Legt man an diese Feststellungen den Maßstab des Bundesverfassungsgerichts, so wird man — anders als bei der Pockenschutzimpfung — zweifeln müssen, ob nicht eine Pflichtimpfung gegen Diphtherie das Grundrecht der körperlichen Unversehrtheit stärker einschränken würde, als der sachliche Grund des Eingriffs zwingend gebietet. Das besonders günstige Wirksamkeitsverhältnis dessentwegen man die Verfassungsmaßigkeit der Pockenschutzimpfung bejaht, liegt hier nicht vor. Auch scheint die Notwendigkeit einer Pflichtimpfung nicht gegeben, wenn die Diphtherie ohne obligatorische Schutzimpfung entscheidend zurückgegangen ist. Geht aber die Pflichtimpfung über das zur Bekämpfung der Seuche zwingend Gebotene hinaus, dann tastet sie das Grundrecht der körperlichen Unversehrtheit in seinem Wesensgehalt an, ist also mit dem Grundgesetz nicht vereinbar, mag sie auch medizinisch noch so nützlich und wünschenswert erscheinen. Entgegen dem Grundrecht der körperlichen Unversehrtheit kann nur das zum Schutz der Allgemeinheit unbedingt Notwendige verlangt werden.

Es ist sehr wohl denkbar, daß eine Änderung der epidemiologischen Situation in kurzer Zeit eine andere Beurteilung ergeben kann. Einstweilen hat jedenfalls Württemberg die 1946 eingeführte obligatorische Schutzimpfung gegen Scharlach und Diphtherie aufgehoben (Ges. über die Impfung gegen Diphtherie vom 25. 1. 1954 GVB. S. 5).

- b) Im Verhältnis zur Diphtherieschutzimpfung ist die Wirksamkeit von Scharlachschutzimpfungen zweifelhaft bei nicht ganz auszuschließender Gefährlichkeit. Da der Scharlach zur Zeit vorwiegend leicht auftritt und mit Penicillin wirksam bekämpft werden kann, sind Massenschutzimpfungen gegenwartig nicht angezeigt.
- c) Bei der weiten Verbreitung und der Gefährlichkeit des Keuchhustens im Kleinkindalter ist der Wert einer spezifischen Schutzimpfung unstreitig. Impfschaden sind gering, sie verlaufen im allgemeinen gutartig. Nur anfangs sind gelegentlich Enzephalitiden bekannt geworden. Schutzeffekt und Wirkungskdauer der Keuchhustenschutzimpfung befriedigen zur Zeit jedoch noch zu wenig, als daß sie einen Eingriff in ein Grundrecht rechtfertigen könnten. Man wird deshalb eine Impfpflicht gegen Keuchhusten zur Zeit nicht als unerläßlich bezeichnen können.
- d) Die Tetanus Schutzimpfung bedeutet einen Individualschutz, der jedem selbst überlassen bleiben muß. Tetanus ist von Mensch zu Mensch nicht übertragbar, die Erkrankung begründet keine Gefahr für die Allgemeinheit. Die Einführung einer gesetzlichen Tetanus Schutzimpfung muß daher außer Betracht bleiben. Dem Staat steht nicht das Recht zu, den einzelnen über das zum Schutz der Allgemeinheit notwendige Maß hinaus zum Schutze seiner eigenen Gesundheit zu zwingen.
- e) Eine allgemeine Schutzimpfung gegen Typhus und Paratyphus ist bei der gegenwartigen Seuchenlage in der Bundesrepublik — 14 Erkrankungen auf je 10 000 Einwohner — nicht erforderlich. Zudem muß insbesondere nach den Erfahrungen bei den Schutzimpfungen nach dem 2. Weltkrieg mit Impfschaden gerechnet werden. Die Einführung einer Impfpflicht gegen Typhus und Paratyphus würde danach das Grundrecht der körperlichen Unversehrtheit weiter einschränken, als zur Seuchenbekämpfung geboten ist, wäre also verfassungswidrig.
- f) Die Tollwutimpfung ist keine Schutzimpfung im üblichen Sinne, sondern gilt als eine Frühbehandlung der Tollwut. Sie erfolgt erst nach dem Biß oder der Berührung mit dem Speichel eines tollwutverdächtigen Tieres. Eine allgemeine Impfpflicht gegen Tollwut entfällt daher.
- g) Die Schutzimpfung gegen Kinderlähmung läuft in Deutschland erst an. Die bisherigen Erfahrungen über Wirksamkeit und Gefahren erlauben noch kein abschließendes Urteil darüber, ob eine Impfpflicht gegen Kinderlähmung zweckmäßig und wenn ja auch verfassungsmäßig zulässig ist.
- h) Die Bekämpfung der Tuberkulose mit der BCG-Schutzimpfung weist unbestreitbare Erfolge auf. Der erzielbare begrenzte Schutz und die Fortschritte in der Behandlung der Tuberkulose rechtfertigen u. E. nicht die obligatorische Einführung der Tuberkuloseschutzimpfung.

Hiernach ist zusammenfassend festzustellen, daß die Impfung einen Eingriff in das verfassungsmäßig garantierte Grundrecht auf körperliche Unversehrtheit darstellt, der nur auf Grund eines Gesetzes verlangt werden kann, das aber das Wesen

dieses Grundrechts nicht antasten darf Diese Bedingung ist nur erfüllt, wo Seuchen-
 gefahr große Wirksamkeit und verhältnismäßig kleines Risiko die Impfung zwingend
 geboten erscheinen lassen Diese Voraussetzungen sind nach den bisherigen medi-
 zinischen Erkenntnissen bei der Pockenschutzimpfung gegeben bei den anderen
 Schutzimpfungen nicht deren obligatorische Einführung wäre daher zur Zeit nicht
 mit dem Grundgesetz vereinbar Lediglich für Pflegepersonen sowie für die mit der
 Leichenbesorgung beschäftigten Personen können nach § 15 der Verordnung betr.
 Bekämpfung übertragbarer Krankheiten vom 1. 12. 1933 (RGBl. III 1721) Schutz-
 impfungen gegen die in der genannten Verordnung aufgeführten Krankheiten an-
 geordnet werden z. B. die oben bezeichneten (außer Tetanus)

Freiwillige Impfungen sind selbstverständlich jederzeit zulässig Sie sind zwar auch Ein-
 griffe in die körperliche Unversehrtheit werden aber durch die Zustimmung des sich der
 Impfung Unterziehenden gerechtfertigt Für die Durchführung der Diphtherie Schutz-
 impfung sind durch den früheren RMdI Richtlinien erlassen (RdErl. v. 15. 6. 1935 RMBl. I V
 III 814 v. 2. 10. 1937 RMBl. I V S 1638 und v. 4. 6. 1942 MBl. I V III 1.43) Bei der Aus-
 führung der Schutzimpfungen sind allgemein die Richtlinien für die Ausführung von In-
 fektionsimpfungen sowie zur Sterilisation von Spritzen Hohladeln usw. bei Reihenimpfun-
 gen und bei der Blutentnahme zu beachten die der Bundesminister des Innern mit
 Rundschreiben an die obersten Gesundheitsbehörden der Länder vom 22. 5. 1938 (GMBl.
 1938 S. 289) bekannt gegeben hat Herstellung und Kontrolle der Impfstoffe regeln die
 Vorschriften über Impfstoffe und Sera gemäß RdErl. d. Min. f. Volkswohl. und d. Min.
 f. Landw. Dom. Forst v. 15. 7. 1939 (VMBI. S. 664 L. MBI. S. 447), d. F. d. Änderungen
 d. RdErl. d. M. d. I. v. 29. 6. 1933 und 18. 8. 1933 d. RuPr. RMdI v. 20. 9. 1930 (MBl. I V
 S. 1343) v. 21. 1. 1936 (RMBl. S. 1707) v. 8. 6. 1933 (RMBl. V S. 985) v. 12. 12. 1939
 (RMBl. V S. 2161) und v. 28. 6. 1939 (RMBl. V S. 1381) Die Vorschriften über Impfstoffe
 und Sera wurden seinerzeit für Preußen erlassen sind aber sinngemäß in den anderen Staa-
 ten des Deutschen Reiches übernommen worden und noch heute im wesentlichen gültig
 Für einzelne Impfstoffe bestehen eigene Prüfungs- und Herstellungsvorschriften z. B. für
 Diphtherie- und Rauschbrandimpfstoff Für die staatliche Prüfung von Impfstoffen gegen
 Kinderlähmung sind vorläufige Vorschriften durch den Hess. Minister des Innern erlassen
 worden mit RdErl. v. 15. 8. 1956 (Hess. Staatsanzeiger S. 837)

B. DIE POCKENSCHUTZIMPFUNG

I. Rechtsvorschriften Zustandigkeit Kosten

1. Rechtsvorschriften

Die Pockenschutzimpfung ist durch das Impfgesetz vom 8. 4. 1874 (RGBl. S. 31)
 für das Deutsche Reich als Pflichtimpfung eingeführt worden Dazu sind die Ausfüh-
 rungsverordnung vom 22. 1. 1940 (RGBl. I S. 214) der Rundlaß des ehemaligen
 Reichsministers des Innern vom 19. 4. 1940 (RMBl. I V Sp. 83) — im folgenden als
 Durchführungserlaß bezeichnet — und die AV des ehemaligen Reichsjustizministers
 vom 23. 10. 1936 (Deutsche Justiz S. 1646) über die Bestrafung wegen Verletzung
 der Impfpflicht ergangen Dieses Recht gilt fort, da es dem Grundgesetz nicht wider-
 spricht (Art. 123 Abs. 1 GG) und zwar als Bundesrecht, weil es einen Gegenstand
 der konkurrierenden Gesetzgebung betrifft und innerhalb des ganzen Reichsgebiets
 also mehrerer Besatzungszonen einheitlich gilt (Art. 125 Ziff. 1 GG)

2 Ausführung und Aufsicht

Die Durchführung des Impfgesetzes ist Sache der Länder (Art 83 GG § 18 2 Impfges) die sich dazu der Landkreise und kreisfreien Städte bedienen (§ 6 AVO) Für diese ist die Impfung Auftragsangelegenheit d h sie sind bei der Durchführung an staatliche Weisungen gebunden und der Staat führt durch seine zuständigen Verwaltungsbehörden z B Gesundheitsämter bzw Regierungspräsidenten die Fachaufsicht über die Ausführung (§ 41 Abs 1 der 3 DVO zum Vereinheitlichungsgesetz vom 30 3 1935 RMBl S 327 und § 13 AVO)

3 Die Kosten

Die Kosten der Pockenschutzimpfung tragen die Landkreise und kreisfreien Städte die dafür im Finanzausgleich mitentschädigt werden Das Land Niedersachsen z B gewährt den Kreisen für die Wahrnehmung von Auftragsangelegenheiten einen Zuschuß von 5 30 DM je Einwohner (§ 16 Abs 1 des nieders Finanzausgleichsgesetzes in der Fassung vom 23 4 1957 NGVBl S 49) Die Länder wiederum erhalten soweit erforderlich Finanzausgleichsleistungen vom Bund und den finanzstärkeren Ländern (Art 107 GG)

II Die Impfpflicht

1 Die gewöhnliche Impfpflicht

Regelmäßig impfpflichtig ist

- a) jedes Kind vor dem Ablauf des auf sein Geburtsjahr folgenden Kalenderjahres
- b) jeder Zögling einer öffentlichen Lehranstalt oder Privatschule mit Ausnahme der Sonntags- und Abendschulen innerhalb des Kalenderjahres in dem er das 12 Lebensjahr zurücklegt (§ 1 Impfgesetz) Ist die Impfung zu diesen Zeiten ohne gesetzlichen Grund unterblieben so ist sie binnen einer von der zuständigen Verwaltungsbehörde zu setzenden Frist nachzuholen (§ 4 Impfgesetz)

Nach den heutigen Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft erscheint es wünschenswert die erste Impfung noch im ersten Lebensjahr vorzunehmen weil in diesem Alter die Gefahr einer Impfenzephalitis am geringsten ist Im Interesse dieser Maßnahme und zu Gunsten der Auflockerung der Impftermine mußte allerdings deren Beschränkung auf die Zeit von Mai bis September im Wege der Gesetzesänderung aufgegeben und ganzjährig geimpft werden Bis dahin ist zu beachten daß Pflichtimpfungen außerhalb der in § 6 Impfgesetz bestimmten Zeit von Mai bis September nicht verbindlich angesetzt werden können (OVG Lüneburg vom 18 5 1955 DVBl S 539) Das entspricht dem Grundsatz des Rechtsstaats daß der Staatsbürger nur im Rahmen der Gesetze in Anspruch genommen werden darf Freiwillig kann der Impfpflicht zu jeder Zeit genügt werden Wird der Bevölkerung die Möglichkeit gegeben ihre Kinder außerhalb der gesetzlichen Zeit impfen zu lassen und klart man

sie über die Notwendigkeit anderszeitiger Impfungen auf $\S 11$ wegen der Gefahren einer drohenden Poliomyelitis oder Grippeepidemie oder dergleichen so werden es wohl die meisten Eltern vorziehen der Impfpflicht freiwillig zu der Zeit zu genügen zu der ihre Erfüllung das geringste Risiko für ihr Kind birgt anstatt unter Berufung auf das Gesetz auf einem gesundheitlich weniger günstigen Impftermin zu bestehen.

Daß kein Ort des Bezirks von dem nächsten Impfort mehr als 5 km entfernt sein soll (§ 6 2 Impfgesetz) ist bei den heutigen Verkehrsverhältnissen nicht mehr von solcher Bedeutung wie 1874. Diese Bestimmung konnte gegenwärtig geeignet sein einen Vorwand für einen Querulanten abzugeben (die Aufforderung zur Impfung beeinträchtigt mich in meinen Rechten, weil das Impfkloster weiter als 5 km von meinem Wohnort entfernt ist. Eine etwaige Klage dürfte Erfolg haben vgl. OVG Lüneburg zur Frage der Impfzeit, DVBl. 1956 S. 794).

III Die verschärfte Impfpflicht in Sonderfällen

Die Impfpflicht ist verschärft in folgenden Fällen

- a) Bei Ausbruch einer Pockenepidemie kann sofort die Erstimpfung für alle noch nicht geimpften Personen in der Umgebung von Pockenkranken angeordnet werden. Wiederimpfungen sollen empfohlen können aber nicht erzwungen werden (§ 18 Abs. 3 Impfgesetz § 37 Abs. 3 des preussischen Gesetzes betreffend die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten vom 28. 8. 1903 GS. II 373 § 55 des Regulativs vom 8. 8. 1835 GS. S. 240 für das Gebiet des ehemaligen Königreichs Hannover Verordnung vom 6. 6. 1833 Hannoversche Gesetzsammlung S. 121 vgl. Erlaß des ehemaligen Preussischen MdI vom 21. 4. 1917 Ministerialblatt für Medizinal- und medizinische Unterrichtsangelegenheiten S. 173).
- b) Ist auf einem Schiff während der Reise oder bei der Ankunft ein Pockenfall vorgekommen so werden die Kranken sofort ausgeschifft und abgesondert. Die übrigen Personen von denen anzunehmen ist, daß sie an Bord der Ansteckung ausgesetzt waren und die nach Ansicht der Gesundheitsbehörde nicht genügend durch eine neuerliche Impfung oder eine überstandene Pockenerkrankung geschützt sind können der Schutzimpfung oder einer Überwachung oder der Schutzimpfung mit nachfolgender Überwachung unterworfen werden (§ 20 der VO über gesundheitliche Behandlung der Seeschiffe in den deutschen Hafen vom 21. 12. 1931 RGBl. II S. 625 Kap. IV Art. 82—85 des Gesetzes über den Beitritt der Bundesrepublik Deutschland zu den internationalen Gesundheitsvorschriften vom 25. Mai 1951 verkündet am 21. 12. 1955 BGBl. II 1955 Nr. 29 S. 1089/90).
- c) Beim Ausbruch oder bei Verdacht des Ausbruchs von Pocken an Bord eines Luftfahrzeuges das aus dem Ausland in Deutschland einfliegt können ansteckungsverdächtige Personen der Pockenschutzimpfung unterzogen werden oder einer Beobachtung bis zum Ablauf der Inkubationszeit wenn sie nach Ansicht des Gesundheitsamtes nicht hinreichend immunisiert sind (§ 5 der VO gegen die Verbreitung übertragbarer Krankheiten durch die Luftfahrt vom 2. 6. 1937 RGBl. I S. 611 Kap. IV Art. 82/85 des Gesetzes über den Beitritt der Bundesrepublik Deutschland zu den internationalen Gesundheitsvorschriften vom 25. Mai 1951 a. a. O.).

- d) Wird bei Ankunft eines Eisenbahnzuges oder eines Straßenfahrzeuges ein Pockenfall festgestellt so ist sinngemäß zu verfahren (Kap IV Art 87 des Gesetzes über den Beitritt der Bundesrepublik Deutschland zu den internationalen Gesundheitsvorschriften vom 25 Mai 1951 a a O)

3 Ausnahmen von der Impfpflicht

Wer in den letzten fünf Jahren die natürlichen Blättern überstanden hat oder mit Erfolg geimpft worden ist unterliegt nicht der Impfpflicht (§ 1 Impfgesetz)

Ein Impfpflichtiger der ohne Gefahr für Leben oder Gesundheit nicht geimpft werden kann wird zurückgestellt. Die Impfung ist binnen Jahresfrist nach Fortfall der Gefahr nachzuholen (§ 2 Abs 1 Impfgesetz). Ob die Gefahr noch besteht entscheidet im Zweifel der Impfarzt (Abs 2 a a O). Der Impfarzt soll sorgfältig darauf achten daß die Impfung besonders die erste Impfung stets zu einem Zeitpunkt geschieht in welchem keine ärztlichen Bedenken bestehen so daß die Durchimpfung der ganzen Bevölkerung mit einem Mindestmaß von Gefahr für den einzelnen Impfling erfolgt (Durchführungserlaß). Wenn Leben oder Gesundheit des Impflings oder von Personen seiner Wohngemeinschaft durch die Impfung gefährdet erscheinen darf sie nicht vorgenommen werden (Richtlinien Ziff 7). Die Richtlinien führen zahlreiche Gefährdungsmöglichkeiten beispielsweise an bei deren Vorliegen nicht geimpft werden darf. Der Impfarzt ist verpflichtet von seiner Vollmacht zur Zurückstellung in dem erforderlichen Umfange Gebrauch zu machen. Die gegenwärtig geringe Gefahr einer Pockenepidemie ermöglicht die Verschiebung in allen begründeten Fällen (Durchführungserlaß Abs 4). Ihre Unterlassung wäre eine Amtspflichtverletzung für deren Folgen der Kreis bzw. die kreisfreien Städte als Dienstherr des Impfarztes gem Art 34 LG § 339 BGB haften. Es kann unter Umständen gegen den Impfarzt Regreß genommen werden. Das Nähere darüber wird später erörtert.

Es wird zu prüfen sein ob der Impfarzt hierbei nicht überfordert ist. Darauf daß die Eltern von sich aus die erforderlichen Angaben machen kann er sich in der Regel nicht verlassen. Manche Eltern sind zu schüchtern, andere fällt in der Eile und Aufregung des Termins besonders wenn das Kind noch unruhig wird nicht rechtzeitig die richtige Auskunft ein. Außerdem verlangen die Richtlinien so drücklich die körperliche Untersuchung des Impflings. Zu einer auch nur annähernd ausreichenden Untersuchung oder auch zu eingehenden Fragen dürfte aber meist die Zeit fehlen. Untersuchung und Fragen werden damit vielfach zu einer bloßen Formlichkeit obwohl der Impfarzt die volle Verantwortung so trägt als ob er den Richtlinien entsprechend tatsächlich untersucht und gefragt hätte. Abhilfe wäre möglich wenn man zur Unterstützung des Impfarztes einen weiteren Arzt zur Untersuchung der Impflinge herangezöge. Die Zahl der zu einem Termin geladenen Impflinge sollte so klein gehalten werden daß genügend Zeit gegeben ist bei jedem die erforderlichen Feststellungen gewissenhaft zu treffen. Notfalls müssen die Impfbereiche verkleinert und mehr Impfarzte verpflichtet werden.

Weder das Impfgesetz noch die Ausführungsverordnung oder der Durchführungserlaß sehen eine endgültige Befreiung von der Impfung vor. Andererseits setzen sie der Zurückstellung auch keine zeitlichen Grenzen und bestimmen kein Ende der Impfpflicht. Das Ende der Schulpflicht oder des tatsächlichen Schulbesuches bedeutet nicht auch das Ende der Impfpflicht (OLG Naumburg vom 4. 2. 1939 Deutsches Ärzteblatt S 247 a M LG Dresden vom 7. 1. 1941 Reichsgesundheitsblatt S 657). Nur die Richtlinien bestimmen am Ende der Ziff 7 daß die Dauer der Zurückstellung dem

vorliegenden Anlaß angepaßt sein und die erste Impfung vor Vollendung des zweiten Lebensjahres erfolgen soll. Je später ein Kind erstmals geimpft wird, desto größer ist die Gefahr eines Impfschadens (statistisch jenseits des 3—4 Lebensj. S. 192). Da die Impfung erst nach Aufhören der Gefahr nachzuholen ist, also nicht mehr nachgeholt werden kann, wenn die Gefahr anstatt aufzuhören ständig wächst, ergibt sich daraus praktisch das Ende der Impfpflicht, wenn mit Sicherheit keine geringere Gefährdung jenseits der Pubertät besteht.

Das OVG Münster hat entschieden, daß unter Umständen auch die Befreiung von der Impfung den Impfling und seinen Vater in ihren Rechten verletzen könne, weil die gesetzliche Impfung nicht nur dem Gemeinwohl, sondern auch dem persönlichen Wohl des Impflings diene, also nicht nur eine Pflicht, sondern auch ein Ausfluß des Grundrechts auf Erhaltung des Lebens sei (Art. 2 Abs. 2 Satz 1 GG). Die Rechtsbeeinträchtigung sah das Gericht darin, daß der Impfling und sein Vater mit der Befreiung die Möglichkeit der unentgeltlichen Impfung und den Anspruch auf etwaige Impfschadensentschädigung — hier nach dem nordrhein-westfälischen Impfschadensgesetz — verlieren (OVG Münster vom 11. 5. 1956 DVBl. S. 794). In dem der Entscheidung zugrundeliegenden Falle hatte das Gesundheitsamt ein 2½-jähriges Kind wegen der Gefahr eines Impfschadens in diesem Alter von der Impfung befreit, auf den Einspruch des Vaters sich aber zur Impfung bereit erklärt, wenn der Vater die Haftung übernahm. Die grundsätzliche Bedeutung der Entscheidung wird man bei diesem Sachverhalt allerdings nur in dem Ausspruch sehen können, daß der Impfpflicht auch ein Recht auf die Impfung entspricht. Dieses Recht findet jedoch seine Schranke da, wo der Impfarzt die Impfung nach seinem ärztlichen Gewissen nicht mehr für vertretbar hält. Diese Grenze war hier offenbar noch nicht erreicht (§ 2 Abs. 1 Impfgesetz). Sonst hätte sich das Gesundheitsamt auch nicht gegen den Vater zur Impfung bereit erklärt, der Vater hatte nicht durch zwei Instanzen prozessiert, um bewußt eine Lebensgefahr für sein Kind zu erzwingen, und das Oberverwaltungsgericht hatte sein Urteil nicht gerade mit dem Grundrecht auf Erhaltung des Lebens begründen können.

Es besteht aber kein praktisches Bedürfnis, etwa durch Änderung des Impfgesetzes eine gesetzliche Möglichkeit zur endgültigen Befreiung von der Impfpflicht einzuführen. Die Zurückstellungsmöglichkeit nach § 2 Impfgesetz dürfte für die Praxis genügen, zumal ein Ende der Zurückstellung nicht bestimmt ist. Erscheint aber wirklich einmal eine endgültige Befreiung angebracht, weil die Impfung wirklich nicht verantwortet werden kann, so läßt auch sie sich aus § 2 Impfgesetz rechtfertigen. Kein Gericht wird den Impfarzt gegen sein Gewissen zur Impfung zwingen, wenn er sie wirklich aus ärztlichen, nicht nur aus fiskalischen Gründen nicht verantworten kann.

4 Der Inhalt der Impfpflicht

Die Impfpflicht umfaßt die Pflicht des Erziehungsberechtigten

- a) den Impfpflichtigen zur Impfung vorzustellen (§ 1 Impfgesetz)
- b) den Impfpflichtigen zur Nachschau vorzustellen (§ 5 Impfgesetz)
- c) den Impfpflichtigen bei Erfolglosigkeit der Impfung spätestens im nächsten Jahr und wenn sie auch dann erfolglos bleibt, im dritten Jahr zur Wiederholung (Impfung und Nachschau) vorzustellen (§ 3 Impfgesetz), über Erfolg oder Mißerfolg der Impfung entscheidet im Zweifel der Impfarzt (§ 7 e der AVO)
- d) auf amtliches Erfordern den Impfschein vorzulegen (§ 12 Impfgesetz)

5 Die Pflichten des Schulleiters hinsichtlich der Impfung

Die Schulleiter, deren Zöglinge der Pflicht zur Wiederimpfung unterliegen, haben

- a) bei der Einstellung den Impfschein einzufordern (§ 13 Abs. 1 Impfgesetz)

- b) dafür zu sorgen daß Zöglinge die während des Besuchs ihrer Anstalt impfpflichtig werden dieser Verpflichtung genügen (Abs 2 a. a O)
- c) auf die Nachholung einer ohne gesetzlichen Grund unterbliebenen Impfung zu dringen (Abs 3 a a O)
- d) vier Wochen vor Schluß des Schuljahres der zuständigen Verwaltungsbehörde ein Verzeichnis der Schuler vorzulegen für welche der Nachweis der Impfung nicht erbracht ist (Abs 4 a a O) (an Stelle der früheren Ortspolizeibehörden treten z. B. in Niedersachsen die Gemeinden über 5000 Einwohner für kleinere Gemeinden die Landkreise § 3 Abs 1 c der ersten niedersächsischen VO über Zuständigkeiten auf dem Gebiete der Gefahrenabwehr vom 1. 4. 1951 NGVBl. S. 99)
- e) auf Anforderung der Landkreise bzw. der kreisfreien Städte bei der Aufstellung der Impflisten der Bekanntgabe der Impftermine der Aufforderung an die Erziehungsberechtigten zur Vorstellung der Wiederimpfpflichtigen und gegebenenfalls der Aushandigung der amtlichen Merkblätter mitzuwirken (§ 6b c der AVO)
- f) auf Anfordern der Landkreise bzw. kreisfreien Städte zu den Impf- und Nachschauterminen für Wiederimpfungen einen Lehrer oder eine Lehrerin zu entsenden (§ 6e der AVO)

6 Die Verwirklichung der Impfpflicht

a) Die Aufforderung

Wie die Wehrpflicht durch die Einberufung oder die Steuerpflicht durch den Steuerbescheid so wird die Impfpflicht durch die Aufforderung an den Erziehungsberechtigten konkretisiert den Impfpflichtigen zur Impfung vorzustellen (§ 6c der AVO). Die Aufforderung ergeht auf Grund von Listen die die Landkreise und kreisfreien Städte im Benehmen mit den zuständigen Verwaltungsbehörden und den Schulleitern bis zum 31. März eines jeden Jahres aufstellen (§ 6b AVO). Mit der Aufforderung sind die amtlichen Merkblätter für die Impfung an die Erziehungsberechtigten auszuhandigen (§ 6c AVO Ziff. 1 der Richtlinien). Üblicherweise läßt man sich den Empfang der Merkblätter durch Unterschrift bestätigen. Ob jedoch damit der Impfarzt von seiner Verantwortung für die selbständige Feststellung der Impffähigkeit entlastet wird erscheint sehr zweifelhaft.

b) Rechtsmittel

Gegen die Aufforderung sind in allen Ländern der Bundesrepublik Rechtsmittel gegeben. In Niedersachsen ist beispielsweise die Beschwerde an den Regierungspräsidenten und gegen deren Zurückweisung die Klage vor dem Verwaltungsgericht zulässig (§§ 22, 44 ff. MRVO 165). Die Rechtsmittelfristen betragen jeweils einen Monat ab Zustellung. Sie werden nur in Lauf gesetzt wenn die angefochtene Entscheidung mit einer Rechtsmittelbelehrung versehen und ordnungsmäßig zugestellt ist. Die Klage kann nur darauf gestützt werden daß die Zurückweisung der Beschwerde gegen die Aufforderung zur Impfung den Kläger in seinen Rechten beeinträchtigt weil sie

rechtswidrig sei (§ 23 Abs 1 Satz 1 MRVO 165) Beschwerde und Klage haben auf schiebende Wirkung (§ 51 Abs 1 Satz 1 MRVO 165) Die Behörde kann die sofortige Vollziehung anordnen, wenn sie im öffentlichen Interesse geboten ist (Satz 2 a. O.) Dieser Fall dürfte heute nur beim Auftreten gehäufter Pockenfälle in einem Impfbezirk vorliegen (vgl. Durchführungserlaß Abs 4)

c) Zwangsmittel

Ist die Aufforderung zur Impfung unanfechtbar oder vollziehbar geworden, so kann sie im Verwaltungszwangswege durchgesetzt werden (vgl. Anl. 1 Abs 2 Anl. 2 Abs 2 zum Durchführungserlaß OVG Lüneburg vom 18. 5. 1955 DVBl. S. 539). Maßgebend sind in Niedersachsen die §§ 35—38 SOG im übrigen ehemals preussischen Rechtsgebiet die §§ 55 ff. PVG. Als Zwangsmittel kommt die Verhängung von Zwangsgeld in Betracht. Sie muß vorher schriftlich in bestimmter Höhe angedroht werden (§ 37 Abs 1 SOG § 55 Abs 2 PVG). Der Höchstbetrag ist nach dem SOG 150 DM für die Gemeinde und 300 DM für Landkreise und kreisfreie Städte (Abs 2 a. O.) nach § 55 PVG 50 DM für die Gemeinde und 100 DM für Landkreise und kreisfreie Städte. Für den Fall der Nichtbeitreibbarkeit des Zwangsgeldes kann die Gemeinde bis zu einer Woche, der Landkreis bis zu zwei Wochen Zwangshaft androhen (§ 38 SOG § 56 PVG), die auf Antrag der Behörde vom Amtsgericht festgesetzt und von der Justizbehörde vollstreckt wird. Zwangsgeld und Zwangshaft können so oft wiederholt werden, bis der Aufforderung genügt ist (§ 35 Abs 4 SOG § 55 Abs 6 PVG). Die Anwendung unmittelbaren Zwanges (§ 36 SOG § 55 PVG) kommt hierbei nicht in Betracht (vgl. Anl. 1 Abs 2 Anl. 2 Abs 2 zum Durchführungserlaß). In den übrigen Ländern der Bundesrepublik gelten ähnliche Bestimmungen.

d) Die Nachholung

Ist die Impfung ohne gesetzlichen Grund unterblieben, so ist sie binnen einer von der Ortspolizeibehörde zu setzenden Frist nachzuholen (§ 4 Impfgesetz § 12 Abs 1 AVO). Die Fristen sind in den Monaten Mai, Juni und September auf zwei Wochen, in den Monaten Juli und August auf acht Wochen zu begrenzen (§ 12 Abs 2 AVO). Außerhalb der gesetzlichen Impfszeit nach § 6 Impfgesetz kann eine Nachfrist nicht wirksam gesetzt werden (vgl. OVG Lüneburg vom 18. 5. 1955 DVBl. S. 539). Im Oktober eine Nachfrist zu setzen, wie das § 11 Abs 2 AVO vorsieht, dürfte demnach nicht zulässig sein.

7. Strafvorschriften

Die Nichterfüllung der Impfpflicht ist als Übertretung strafbar (§§ 14/15 Impfgesetz § 1 Abs 3 StGB).

Im einzelnen werden bestraft:

- a) Erziehungsberechtigte, die auf amtliches Erfordern nicht den Impfschein vorlegen,

- b) Erziehungsberechtigte deren Kinder oder Pflegebefohlene ohne gesetzlichen Grund und trotz amtlicher Aufforderung der Impfung oder der Nachschau entzogen bleiben
- c) Schulvorsteher die ihren Verpflichtungen nach § 13 Impfgesetz nicht nachkommen

Die Strafe ist in allen drei Fällen Geldstrafe bis zu 150 —DM Für die widerrechtliche Entziehung vor Impfung und Nachschau kann statt dessen auch Haft bis zu drei Tagen verhängt werden Da die Strafbarkeit wegen Entziehung von der Impfung oder Nachschau durch die Nichtbefolgung der amtlichen Aufforderung begründet wird tritt sie bei jeder neuen Aufforderung wenn diese nicht befolgt wird wieder ein unter Umständen also mehrmals in einer Impfperiode (AV des ehemaligen Reichsjustizministers vom 23. 10. 1936 Deutsche Justiz Seite 1646)

III Der Impfarzt

1 Auswahl

Die Landkreise und kreisfreien Städte bilden Impfbezirke und bestellen für jeden Impfbezirk einen Impfarzt im Benehmen mit dem Gesundheitsamt (§ 8 Abs. 1 Impfgesetz § 6a AVO) Die öffentlichen Impfungen sind vorzugsweise beamteten Ärzten zu übertragen in der Regel solchen die an einem Fortbildungslehrgang für Impfarzte teilgenommen haben (§ 4 Abs. 1 AVO) Die Übertragung an nichtbeamtete Ärzte ist zulässig Diese sind dann auf die gewissenhafte Durchführung der für die Impfung geltenden Vorschriften zu verpflichten (Abs. 2 a a O) Über die Befähigung der anzustellenden Impfarzte hat sich der Amtsarzt auf Erfordern gutachtlich zu äußern (§ 40 Abs. 2 der Dritten DVO zum Vereinheitlichungsgesetz vom 30. 8. 1935 RMBl. S. 327)

2 Anstellungsverhältnis und Haftung

Der Impfarzt steht in der Regel in einem privatrechtlichen Vertragsverhältnis zu seiner Anstellungskorperschaft (Landkreis oder kreisfreie Stadt) Das gilt auch für den staatlichen Amtsarzt der z. B. als Impfarzt im Dienste des Landkreises tätig wird Seine Tätigkeit als Impfarzt ist persönlich übertragene Nebentätigkeit (RdErl. d. ehem. RuPr. MdI v. 30. 3. 1935 Handb. d. öffentl. Gesundheitsdienst Bd. 1a S. 1172) Für die Amtsärzte der kommunalen Gesundheitsämter ist die Impfung gewöhnlich ebenfalls persönlich übertragene Nebentätigkeit Die Landkreise und kreisfreien Städte haben den ehemals staatlichen Amtsärzten bei ihrer Übernahme anlässlich der Kommunalisierung der Gesundheitsämter regelmäßig ihre bisherige Nebentätigkeiten garantiert und deshalb davon abgesehen ihnen die Impfung als Pflichtaufgabe zu übertragen wenn sie diese bisher als Nebentätigkeit ausübten

In allen diesen Fällen richten sich die gegenseitigen Rechte und Pflichten nach bürgerlichem Recht Wird die Impfung als Nebentätigkeit ausgeführt so haftet für die sorgfältige Durchführung der Impfung der auf Privatvertrag tätige Impfarzt seiner Anstellungskorperschaft nach § 276 Abs. 1 BGB wenn diese für einen Impfschaden Ersatz leisten muß Die Haftung umfaßt Vorsatz und jede Art — auch leichte — Fahrlässigkeit Fahrlässig handelt wer die im Verkehr erforderliche Sorgfalt außer acht läßt Der Impfarzt haftet also für die bei der Impfung objektiv erforderliche Sorgfalt nicht etwa nur für die Sorgfalt die ihm nach seinen persönlichen Fähigkeiten und nach den Umständen zuzumuten ist Allenfalls wird er eine Minderung seiner Haftung geltend machen können wenn er sich auf mitwirkendes Verschulden seines Dienstherrn berufen kann (§ 254 BGB)

In dieser Hinsicht ist der kommunale Arzt dem die Impfung als Pflichtaufgabe übertragen ist, besser gestellt. Seine Rechtsbeziehungen zu seiner Anstellungskorperschaft richten sich nach Beamtenrecht. Er haftet ihr nach § 23 Abs. 2 DBG nur für Vorsatz und grobe Fahrlässigkeit. Der Unterschied zwischen einfacher und grober Fahrlässigkeit ist folgender:

Bei der einfachen Fahrlässigkeit erkennt der Schuldige nicht die Gefährlichkeit seines Verhaltens, obwohl er sie hätte erkennen müssen. Bei der groben Fahrlässigkeit erkennt er sie zwar, handelt aber trotzdem in der Hoffnung, es werde schon gut gehen.

Beispiele

- 1 Der Impfarzt übersieht ein wenig deutliches Anzeichen einer Krankheit, derentwegen er zurückstellen mußte oder er hält es für harmlos. Er impft. Es entsteht ein Impfschaden. Leichte Fahrlässigkeit. Bei Anwendung der erforderlichen, nicht nur der im Termin möglichen und zumutbaren Sorgfalt hätte der Impfarzt die richtige Diagnose stellen und den Impfung zurückstellen müssen.
- 2 Der Impfarzt benutzt ein nicht sterilisiertes Messer. Grobe Fahrlässigkeit. Er weiß genau wie gefährlich das ist, tut es aber trotzdem in der leichtsinnigen Hoffnung, es werde schon gut gehen.
- 3 Ist es dem Impfarzt im Falle 2 gleich, ob die Benutzung des nicht sterilen Messers gut geht oder nicht, dann liegt schon Vorsatz vor, nämlich *dolus eventualis*.

Daß der kommunale Amtsarzt, dem die Impfung als Pflichtaufgabe übertragen ist, milder haftet als sein Kollege, der sie als Nebentätigkeit ausübt, rechtfertigt sich daraus, daß letzterer für die Impfung besonders honoriert wird, ersterer aber nicht.

3 Die Aufgaben des Impfarztes

- a) Der Impfarzt nimmt in der Zeit von Mai bis September eines jeden Jahres für die Bewohner seines Impfbezirks Pockenschutzimpfungen unentgeltlich vor (§ 6 Abs. 2 Satz 1 Impfgesetz, § 7b AVO). Ort und Zeit der Impfung und der Nachschau bestimmt er (§ 6c AVO) und zwar vorzugsweise in den Monaten Mai, Juni und September (Ziff. 3 der Richtlinien). Die Impftermine sind so zu wählen, daß kein Ort des Bezirks von dem nächsten Impfort mehr als 5 km entfernt ist (§ 6 Abs. 2 Satz 2 Impfgesetz). In Orten, wo ansteckende Krankheiten wie Diphtherie, Fleckfieber, übertragbare Genickstarre, Keuchhusten, Kinderlähmung, Masern, roseartige Entzündungen, Scharlach oder Maul und Klauenseuche in größerer Verbreitung auftreten, hat er die Impftermine auszusetzen. Personen aus Wohngemeinschaften, in denen Fälle dieser Krankheiten oder Pockenkrankungen aufgetreten sind, hat er von den Impfterminen möglichst fernzuhalten (Ziff. 2 der Richtlinien). Die Termine sind so anzusetzen, daß Überfullungen vermieden werden. Gegebenenfalls sind die Impfungen zu verschiedenen Zeiten zu bestellen (Ziff. III der Richtlinien). Die Impfstellen aufzustellen, die Impfpflichtigen zum Termin zu laden, das Impflokal, eine Schreibkraft, einen Beauftragten der zuständigen Verwaltungsbehörde und bei Wiederimpfungen auch einen Lehrer zu bestellen ist Sache des Landkreises bzw. der kreisfreien Stadt (§ 6 AVO).
- b) Vor der Impfung hat der Impfarzt den Impfstoff, die Mittel zur Reinigung der Impfstellen und die erforderlichen Instrumente und Gerätschaften zu beschaffen sowie für deren Herichtung zu sorgen (§ 7a AVO).
- c) Im Termin ist der Impfarzt für die reibungslose Abwicklung verantwortlich. Alle Beteiligten müssen seinen Anordnungen folgen. Zur Aufrechterhaltung der Ordnung bedient er sich des Beauftragten der zuständigen Verwaltungsbehörde oder des Lehrers (Ziff. 5 Abs. 2 der Richtlinien).

- d) Der Impfarzt veranlaßt die Eintragung in die nach § 7 Impfgesetz zu führenden Impflisten und die Ausstellung der Zeugnisse über eine Zurückstellung (Ziff 5 Abs 3 der Richtlinien)
- e) Er achtet auf Sauberkeit des Körpers und der Kleidung der Impfpflichtigen Schmutzige Kinder kann er zurückweisen (Ziff 6 der Richtlinien)
- f) Der Impfarzt hat sich über die Impffähigkeit der Impfpflichtigen durch Befragen der Erziehungsberechtigten oder der Lehrer und durch körperliche Untersuchungen der Impfpflichtigen zu vergewissern. Erscheint die Impfung mit einer Gefahr für Leben oder Gesundheit des Impfpflichtigen oder von Personen seiner Wohngemeinschaft verbunden, dann muß der Impfarzt den Impfpflichtigen zu rückstellen und ihm darüber ein Zeugnis gemäß Anlage 7 zur AVO ausstellen.
- g) Wenn alles in Ordnung ist, impft er durch zwei seichte Schnitte von drei Milli meter Länge im Abstand von mindestens zwei Zentimetern am Oberarm. Die Ausführung ist in Ziffer 9 der Richtlinien genau vorgeschrieben. Die Impfung am Oberschenkel ist zwar erlaubt, aber nicht ratsam und verpflichtet den Impfarzt zu dem Hinweis auf eine erhöhte Komplikationsgefahr durch Verschmutzung und zur Belehrung über die sorgfältige Reinhaltung der Impfstelle.
- h) Der Impfarzt belehrt die Pflegepersonen über das Verhalten nach der Impfung und die Notwendigkeit bei regelwidrigem Verlauf der Impfpocken rechtzeitig ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen (Ziff 10 der Richtlinien).
- i) Er gibt den Beteiligten den Nachschautermin bekannt (Ziff 11 der Richtlinien).
- j) Den Nachschautermin hält der Impfarzt zwischen dem 6. und 8. Tage nach der Impfung. Bei der Nachschau stellt er den Impferfolg fest und handigt den Impfschein aus. Die erste Impfung gilt als erfolgreich, wenn mindestens eine Pustel zur regelrechten Entwicklung gekommen ist. Die Wiederimpfung gilt als erfolgreich bei Knoten, Blasen, beschleunigter Pustelreaktion oder Erstimpfreaktion, von denen die stärkste Reaktion statistisch gewertet wird. Der Pockenschutzimpfung gleichgestellt ist eine sichere Zufallsinfektion mit Pocken oder Kuhpocken. In diesem Falle ist der Impfschein mit dem Zusatz „durch zufällige Pocken bzw. Kuhpockeninfektion“ auszustellen (Ziff 13/14 der Richtlinien).
- k) Bei regelwidrigem Verlauf der Schutzpocken hat der Impfarzt:
 - aa) die Erziehungsberechtigten unentgeltlich zu beraten (§ 7c AVO)
 - bb) die Erkrankung genau festzustellen und dem Gesundheitsamt anzuzeigen (§ 7d AVO)
- l) Ferner hat der Impfarzt Störungen des Impfverlaufs und Erkrankungen infolge Übertragung des Impfstoffs auf ungeimpfte Personen festzustellen und dem Gesundheitsamt anzuzeigen (§ 7d AVO).
- m) Der Impfarzt entscheidet:
 - aa) über die Impfung der von der Polizei vorgeführten Impfpflichtigen (§ 7c AVO), was praktisch kaum vorkommen dürfte, da unmittelbarer Zwang ausgeschlossen ist (Anl. 1 Abs. 2, Anl. 2 Abs. 2 zum Durchführungserlaß)
 - bb) über einen privatarztlichen Antrag auf mehr als zweimalige oder mehr als zweijährige Zurückstellung von der Impfung (§§ 7c, 9 AVO)
 - cc) im Zweifel über den Erfolg einer Impfung über deren Wiederholung (§ 7e AVO)

4 Der Privatarzt als Impfarzt

Außer den Impfarzten sind ausschließlich Ärzte zur Impfung befugt (§ 8 Abs 1 Impfgesetz). Anderen Personen ist das Impfen bei Strafe verboten (§ 16 Impfgesetz) insbesondere also Heilpraktikern, Naturheilkundigen und ähnlichen Gewerbetreibenden.

Der Privatarzt hat bei der Impfung abgesehen von der Unentgeltlichkeit die gleichen Pflichten und die gleiche Verantwortlichkeit wie der amtlich bestellte Impfarzt. Bei Impfschaden haftet er dem Impfling unmittelbar für Vorsatz und jede Fahrlässigkeit (§ 276 BGB).

Der Privatarzt führt eine eigene Impfliste, die er am Jahreschluß dem Landkreis bzw. der kreisfreien Stadt vorlegen muß (§ 8 Abs 2 Impfgesetz § 11 AVO). Die Einrichtung der Listen bestimmt sich wie bei den Impfarzten nach den gegebenen Vorschriften (§ 7 Impfgesetz Art 83, 84 Abs 1 und 2 GG). Der Privatarzt ist auch befugt, den Impfschein auszustellen und einen Impfpflichtigen bis zu zweimal oder bis zu zwei Jahren von der Impfung zurückzustellen. Für weitere oder längere Zurückstellungen bedarf es der Entscheidung des Impfarztes (§ 9 AVO). Dem Gesundheitsamt steht die Anordnung zu, daß die letzte Wiederholung der Impfung durch den Impfarzt vorzunehmen ist (§ 10 AVO).

5 Aufsicht

Die Gesundheitsämter überwachen die Impfarzte, überprüfen alle drei Jahre die Impf- und Nachschautermine eines jeden Impfarztes, beaufsichtigen neu hinzutretende Impfarzte in ihren ersten drei Impf- und Nachschauterminen, überwachen den Impfstoffhandel, sorgen für die Abstellung von Verstößen gegen das Impfgesetz und treten der impfgegnerschen Propaganda durch Aufklärung und Richtigstellung entgegen (§ 13 AVO § 41 der 3. DVO). Das ehemals verhängte Verbot impfgegnerscher Propaganda gilt nicht mehr, weil es dem Grundrecht der freien Meinungsäußerung (Art 5 GG) widerspricht (Art 123 Abs 1 GG). Verboten ist aber nach wie vor die öffentliche Aufforderung zum Ungehorsam gegen Gesetze oder rechtsgültige Verordnungen oder die von der Obrigkeit innerhalb ihrer Zuständigkeit getroffenen Anordnungen, also z. B. gegen die Aufforderung zur Impfung (§ 110 StGB).

Ist der Amtsarzt selbst Impfarzt, dann überwacht ihn der Regierungspräsident (§ 13 AVO).

B Strafvorschriften

- a) Fahrlässigkeit bei der Impfung wird mit Geldstrafe bis zu 500 — DM oder mit Gefängnis bis zu drei Monaten bestraft (§ 17 Impfgesetz). Bei grober Pflichtverletzung kann das Gericht für mindestens ein Jahr, höchstens fünf Jahre die Berufsausübung untersagen, wenn das zum Schutze der Allgemeinheit vor weiterer Gefährdung erforderlich ist. Die Untersagung kann frühestens nach einem Jahr widerruflich aufgehoben werden, wenn sie nicht mehr erforderlich erscheint.

- b) Tritt infolge der Fahrlässigkeit ein Schaden ein so kann der impfende Arzt wegen fahrlässiger Körperverletzung mit Geldstrafe von 5 bis 10 000 — DM oder mit Gefängnis bis zu drei Jahren bestraft werden (§ 230 StGB) Die Verfolgung tritt nur auf Antrag des Verletzten bzw seines gesetzlichen Vertreters ein wenn nicht die Staatsanwaltschaft wegen besonderen öffentlichen Interesses an der Strafverfolgung von Amts wegen einschreitet (§ 232 StGB) was bei fahrlässiger Verursachung von Impfschäden gewöhnlich der Fall sein dürfte
- c) Hat die Fahrlässigkeit den Tod des Impfings zur Folge so wird der Impfarzt wegen fahrlässiger Tötung mit Gefängnis bis zu fünf Jahren bestraft (§ 222 StGB)

IV Der Impfstoff

Der Impfstoff ist Tierlymphe und für die öffentlichen Impfungen aus staatlichen Impfanstalten kostenlos zu beziehen (§§ 1 3a der AVO) Die Verwendung eines anderen Impfstoffs als Tierlymphe wäre ungesetzlich brauchte von dem Impfpflichtigen bzw seinem gesetzlichen Vertreter nicht geduldet zu werden und würde im Schadensfall zur Haftung führen Für den Impfarzt wäre die Verwendung ungesetzlichen Impfstoffes eine Amtspflichtverletzung für den nicht amtlich bestellten Arzt eine zum Schadenersatz verpflichtende positive Vertragsverletzung wenn nicht der gesetzliche Vertreter des Impfings die Verwendung anderen Impfstoffes ausdrücklich von dem Privatarzt erbeten hätte und dieser sie für unbedenklich hielt Den amtlich bestellten Impfarzt kann weder der gesetzliche Vertreter des Impfpflichtigen noch eine vorge setzte Behörde von der Befolgung der gesetzlichen Vorschriften entbinden Die Einführung eines anderen Impfstoffes bedurfte wenn sie einmal zweckmäßig erscheinen sollte einer Änderung des Impfgesetzes

Der Impfarzt bezieht den Impfstoff unmittelbar aus der staatlichen Impfanstalt (§ 1 Abs 1 Satz 1 AVO) Der Privatarzt kann ihn auf Rezept über eine Apotheke beziehen (Abs 2 a a O) die ihn ihrerseits entweder unmittelbar aus den staatlichen Impfanstalten oder über den Arzneimittelgroßhandel bezieht (§ 3a der AVO) Ein richtung und Betrieb der staatlichen Impfanstalten insbesondere die Herstellung des Impfstoffs sind in der Anlage 7 zum Durchführungserlaß bis ins einzelne vorgeschrieben Vorschriften über die Behandlung des Impfstoffs beim Arzt und in der Apotheke enthalten die §§ 2 3 der AVO Eine Außernachtlassung dieser Vorschriften würde rechtlich als grobe Fahrlässigkeit zu werten sein im Schadensfalle also Haft und Regresspflicht sowie Bestrafung des Schuldigen auslösen Sollten neuere wissenschaftliche Erkenntnisse eine Änderung des vorgeschriebenen Herstellungsverfahrens erfordern wurde man deshalb die Vorschriften über Einrichtung und Betrieb der staatlichen Impfanstalten ändern müssen

V Impfschäden

Ernste Impfschäden sind selten Der Gesetzgeber von 1874 sah überhaupt keine Veranlassung sie zu erwähnen Das lag nicht etwa an mangelnder sozialer Einstellung oder an einer Verkenennung des Problems der Gefährdungshaftung Drei Jahre vorher

war eine sehr strenge Haftung für den Betrieb von Eisenbahnen Gas und Elektrizitätswerken Bergwerken Steinbrüchen Grabereien und Fabriken eingeführt worden (Reichshaftpflichtgesetz vom 7. 6. 1871 RGBl. S. 207). Wenige Jahre später gab Bismarck dem Deutschen Reich die damals fortschrittlichste Sozialversicherung. Wenn also für die Pockenschutzimpfung von Haftungsbestimmungen abgesehen wurde, dann nur, weil man damals mit erheblichen Schäden nicht rechnete.

Rechtlich sind drei Gruppen von Impfschäden zu unterscheiden:

1 Selbstverursachte Impfschäden

Impfschäden durch unsachgemäßes Verhalten des Impflings oder seiner Eltern, z. B. mangelhaften Schutz der Impfstellen, unsachgemäße Ernährung bei Erstimpfungen oder körperliche Anstrengung bei Wiederimpfungen mit Pustelbildung (vgl. Ziff. III 6 des Merkblattes über die Pockenschutz-Erstimpfung, Ziff. 4 III des Merkblattes über die Pockenschutz-Wiederimpfung, Anlage 1/2 zum Durchführungserlaß). Das ist eigenes Verschulden der Geschädigten. Dafür haftet der Staat nicht.

2 Die Amtshaftung bei verschuldeten Impfschäden

Impfschäden können ferner durch Fehler des Arztes bei der Impfung oder durch Fehler bei der Herstellung, der Aufbewahrung oder dem Transport des Impfstoffes entstehen. Beruhen sie auf Verschulden eines öffentlich Bediensteten, dann haftet für sie die Anstellungskorperschaft des Schuldigen (Art. 34 GG, § 839 BGB). Dabei ist es gleich, ob der Schuldige Beamter oder Angestellter ist, ob er hauptberuflich im Dienste einer öffentlichen Korperschaft steht oder ob er nur nebenberuflich öffentliche Aufgaben auf Privatvertrag erfüllt, wie der auf Privatvertrag als Impfarzt verpflichtete Privatarzt. Voraussetzung der Amtshaftung ist nur, daß jemand in Ausübung eines ihm anvertrauten öffentlichen Amtes handelt, gleich ob ihm dieses Amt als Beamter als hauptamtlich, Angestellter oder nur nebenamtlich auf Privatvertrag anvertraut ist. Da die Herstellung von Impfstoff und die Durchführung der Impfung Ausübung staatlicher Gewalt, also eines öffentlichen Amtes, darstellen, deckt die Amtshaftung das Verschulden des Personals der staatlichen Impfanstalten wie des Impfarztes, gleich ob dieser sonst Amtsarzt oder Privatarzt ist, und ob er als Amtsarzt die Impfung als Pflichtaufgabe oder als Nebentätigkeit ausführt. Die Amtshaftung erstreckt sich auch auf etwaiges Verschulden von Hilfspersonen bei der Behandlung des Impfstoffes oder der Impfung. Für das Verschulden des Personals der staatlichen Impfanstalt haftet das Land, für das Verschulden des Impfarztes der Landkreis bzw. die kreisfreie Stadt, die ihn bestellt hat.

Für das Verschulden Privater haften diese selbst, also z. B. Apotheker und Arzneimittelgroßhändler für Schaden infolge unsachgemäßer Aufbewahrung des Impfstoffes oder der privat impfende Arzt für Fehler bei der Impfung. Sie üben nicht staatliche Gewalt aus, sondern ihren privaten Beruf, stehen also auch selbst für dessen Risiko ein (§§ 276, 823 BGB).

Kausalzusammenhang. Die Schwierigkeit im Schadensfalle liegt für den außen stehenden Geschädigten bei dem Nachweis eines Fehlers und des Kausalzusammenhanges zwischen Fehler und Schaden sowie eines Verschuldens. Kann der Geschädigte diese Beweise nicht erbringen, so geht er mit dem Amtshaftungsanspruch leer aus.

3 Der Aufopferungsanspruch bei unvermeidbaren Impfschaden

Unbefriedigend war bis vor kurzem die Rechtslage für die dritte Gruppe der Impfschaden die trotz Beobachtung aller Sorgfalt eintreten und die man also als unvermeidbare Fugung hinnehmen muß. In ihrer rechtlichen Behandlung stehen sie denjenigen Fehlern der zweiten Gruppe gleich bei denen Verschulden nicht nachweisbar ist (vgl. BGHZ Bd 9 S 83 ff).

Eine Entschädigung wird in diesen Fällen allgemein als recht und billig empfunden weil der Betroffene in Erfüllung einer vom Staat geforderten Pflicht Schaden erlitten hat. Die Möglichkeit trotz des Fehlens einer besonderen gesetzlichen Regelung zur Zuerkennung der als gerecht empfundenen Entschädigung zu kommen bieten die §§ 74 75 der Einleitung zum Allgemeinen Preussischen Landrecht von 1794 (Eml. ALR). Nach diesen Bestimmungen sollen einzelne Rechte und Vorteile der Mitglieder des Staates den Rechten und Pflichten zur Förderung des gemeinschaftlichen Wohles nachstehen wenn zwischen beiden ein wirklicher Widerspruch eintritt. Dagegen ist der Staat denjenigen welcher seine besonderen Rechte und Vorteile dem Wohl des gemeinen Wesens aufzuopfern genötigt wird zu entschädigen gehalten. Dieser Rechtsatz der sogenannte Aufopferungsanspruch gilt heute gewohnheitsrechtlich in ganz Deutschland auch außerhalb des Geltungsbereichs des Preussischen Allgemeinen Landrechts (vgl. z. B. BGHZ Bd 9 S 83).

a) Die Rechtsprechung des ehemaligen Reichsgerichts zum Aufopferungsanspruch

Das ehemalige Reichsgericht hat allerdings die Anwendbarkeit des Aufopferungsanspruchs auf den Impfschaden noch verneint und zwar mit folgender Begründung. Diese Bestimmungen betrafen nach der Allerhöchsten Kabinettsorder vom 4. 12. 1831 (GS S 255) nicht Eingriffe auf Grund eines Gesetzes — die Impfung beruhe aber unmittelbar auf zwingender gesetzlicher Vorschrift. Die Impfung und nicht erst der Impfschaden sei der maßgebende Eingriff in die Rechte des einzelnen. Die Impfpflicht sei aber für alle gleich. Sie werde durch einen zufällig eintretenden Gesundheitsschaden nicht nachtraglich zu einem besonderen Opfer für die Allgemeinheit. Auch widerstreite die Impfpflicht nicht den Interessen des einzelnen sondern liege auch in seinem eigenen Interesse. Außerdem gelte § 75 Eml. ALR nach der Kabinettsorder nur für Vermögensschaden nicht aber für Schaden an Leben und Gesundheit wie den Impfschaden. Die Ausdehnung des Aufopferungsanspruches auf Gesundheitsschaden entspreche zwar der Billigkeit und der Gesetzgeber habe diesem Gedanken für die Wehrdienstbeschädigung auch Rechnung getragen. Das sei aber anders als beim Impfschaden durch Gesetz geschehen. Eine weitere Ausdehnung dieses Rechtssatzes im Wege der Auslegung widerspreche der Tendenz des damaligen Gesetzgebers zu einer verstärkten Opferpflicht des einzelnen der gegenüber der Entschädigungsgedanke zurücktreten müsse (RGZ Bd 156 S 305 ff).

b) Die Rechtsprechung des Bundesgerichtshofes

Diese Rechtsprechung hat der Bundesgerichtshof aufgegeben (BGHZ Bd 9 S 83). Er hat sich mit der angeführten Entscheidung des ehemaligen Reichsgerichts eingehend auseinandergesetzt und seine Entscheidung wie folgt begründet. Daß die Impfung auf Gesetz beruhe und alle gleichmäßig treffe, stehe dem Aufopferungsanspruch für Impfschaden nicht entgegen. Das besondere eine Entschädigung rechtfertigende Opfer liege nicht in der Duldung der für alle gleichen Impfung sondern in dem vom Impfgesetz weder gewollten noch auch nur bewußt in Kauf genommenen Impfschaden. Eine Beschränkung des Aufopferungsanspruches

3 Der Aufopferungsanspruch bei unvermeidbaren Impfschaden

Unbefriedigend war bis vor kurzem die Rechtslage für die dritte Gruppe der Impfschaden die trotz Beobachtung aller Sorgfalt eintreten und die man also als unvermeidbare Fugung hinnehmen muß. In ihrer rechtlichen Behandlung stehen sie denjenigen Fehlern der zweiten Gruppe gleich bei denen Verschulden nicht nachweisbar ist (vgl. BGHZ Bd 9 S 83 ff).

Eine Entschädigung wird in diesen Fällen allgemein als recht und billig empfunden weil der Betroffene in Erfüllung einer vom Staat geforderten Pflicht Schaden erlitten hat. Die Möglichkeit trotz des Fehlens einer besonderen gesetzlichen Regelung zur Zuerkennung der als gerecht empfundenen Entschädigung zu kommen bieten die §§ 74 75 der Einleitung zum Allgemeinen Preussischen Landrecht von 1794 (Einf. ALR). Nach diesen Bestimmungen sollen einzelne Rechte und Vorteile der Mitglieder des Staates den Rechten und Pflichten zur Förderung des gemeinschaftlichen Wohles nachstehen wenn zwischen beiden ein wirklicher Widerspruch eintritt. Dagegen ist der Staat denjenigen welcher seine besonderen Rechte und Vorteile dem Wohl des gemeinen Wesens aufzuopfern genötigt wird zu entschädigen gehalten. Dieser Grundsatz der sogenannte Aufopferungsanspruch gilt heute gewohnheitsrechtlich in ganz Deutschland auch außerhalb des Geltungsbereichs des Preussischen Allgemeinen Landrechts (vgl. z. B. BGHZ Bd 9 S 83).

a) Die Rechtsprechung des ehemaligen Reichsgerichts zum Aufopferungsanspruch

Das ehemalige Reichsgericht hat allerdings die Anwendbarkeit des Aufopferungsanspruchs auf den Impfschaden noch verneint und zwar mit folgender Begründung: Diese Bestimmungen betrafen nach der Allerhöchsten Kabinettsorder vom 4. 12. 1831 (GS S 235) nicht Eingriffe auf Grund eines Gesetzes — die Impfung beruhe aber unmittelbar auf zwingender gesetzlicher Vorschrift. Die Impfung und nicht erst der Impfschaden sei der maßgebende Eingriff in die Rechte des einzelnen. Die Impfpflicht sei aber für alle gleich. Sie werde durch einen zufällig eintretenden Gesundheitsschaden nicht nachtraglich zu einem besonderen Opfer für die Allgemeinheit. Auch widerstreite die Impfpflicht nicht den Interessen des einzelnen sondern liege auch in seinem eigenen Interesse. Außerdem gelte § 75 Einf. ALR nach der Kabinettsorder nur für Vermögensschaden nicht aber für Schaden an Leben und Gesundheit, wie den Impfschaden. Die Ausdehnung des Aufopferungsanspruchs auf Gesundheitsschaden entspreche zwar der Billigkeit und der Gesetzgeber habe diese für die Wehrdienstbeschädigung auch Rechnung getragen. Das sei aber an Impfschaden durch Gesetz geschehen. Eine weitere Ausdehnung dieses Rechtswege der Auslegung widerspreche der Tendenz des damaligen Gesetzgebers, der die Opferpflicht des einzelnen, der gegenüber der Entschädigungsgedanke müsse (RGZ Bd 156 S 305 ff).

b) Die Rechtsprechung des Bundesgerichtshofes

Diese Rechtsprechung hat der Bundesgerichtshof mit der angeführten Entscheidung bestätigt und seine Entscheidung wie und alle gleichmäßig treffen. Das besondere eine Entschädigung, die für alle gleichen Impfung sondern in bewußt in Kauf genommenen Impfschaden

of aufgegeben (BGHZ Bd 156 S 305 ff). Das Reichsgericht eingeleitet, daß die Impfung nicht ein Opfer liege nicht in der Gesetz weder gewollt noch aufgegeben.

auf vermögenswerte Rechte folge weder aus den §§ 74 75 Eml ALR noch aus der Allerhöchsten Kabinettsorder vom 4. 12. 1831, die sich mit anderen als vermögenswerten Schaden gar nicht befasse. Außerdem seien Leben und Gesundheit mindestens so schutzwürdig wie Vermögensrechte, wie sich aus Art. 2 GG ergebe. Ein Sonderopfer an Leben oder Gesundheit rechtfertige eine Entschädigung ebenso wie ein Sonderopfer an Eigentum, für das die Entschädigungspflicht in Art. 14 Abs. 3 GG ausdrücklich bestimmt sei. Ein Vorrang einer Opferpflicht des einzelnen gegenüber dem Entschädigungsgedanken könne im Rechtsstaat nicht mehr anerkannt werden. Die Opferpflicht des einzelnen nach § 74 Eml ALR und die Entschädigungspflicht der Gesamtheit nach § 75 Eml ALR gehörten zusammen. Ein Schaden, der dem einzelnen im Interesse der Allgemeinheit zugefügt werde, müsse auch von dieser getragen werden. Das Interesse des einzelnen an der Schutzimpfung trete an Bedeutung zurück hinter dem überwiegenden Interesse der Allgemeinheit, die durch die Zwangsimpfung vor allgemeiner Seuchengefahr geschützt werde.

Der Grundsatzentscheidung des Bundesgerichtshofes sind Rechtsprechung und Schrifttum durchweg gefolgt. Man wird deshalb heute als geltenden Rechtssatz ansehen können, daß Impfschaden bei denen ein Verschulden nicht feststellbar ist, nach dem in den §§ 74 75 Eml ALR ausgesprochenen Rechtsgedanken des Aufopferungsanspruches als Sonderopfer entschädigt werden.

Neuerdings ist vereinzelt die Frage aufgetaucht, ob ein Aufopferungsanspruch auch bei einer freiwilligen, aber staatlich dringend empfohlenen Impfung besteht. Einige Gerichte (LG Berlin mit Urteil vom 14. 3. 1937 — 100 194 50 — und LG Oldenburg mit Urteil vom 27. 10. 1934 — 3 O 11/34) haben diese Fragen grundsätzlich bejaht, wenn der Staat den einzelnen zwar nicht durch Gesetz, aber durch die eindringliche, einen Gewissenszwang begründende Form der Aufforderung zu der Impfung genötigt hat. § 75 Eml ALR setzt nämlich nicht voraus, daß der einzelne zu dem Sonderopfer durch staatlichen Zwang im Rechtssinne z. B. durch ein Gesetz genötigt worden sei. Auch der Bundesgerichtshof hat in einem solchen Falle kürzlich einen Aufopferungsanspruch zugebilligt (Urteil vom 18. 3. 1937 — III ZR — 212 55).

c) Der Kausalzusammenhang zwischen Impfung und Schaden

Die Verfolgung des Aufopferungsanspruches ist für den Geschädigten leichter als die Verfolgung des Schadenersatzanspruches wegen Amtspflichterletzung, weil der Geschädigte weder Fehler noch Verschulden nachzuweisen braucht, sondern nur noch den Kausalzusammenhang zwischen Impfung und Schaden. Erforderlich ist adäquater Kausalzusammenhang, d. h. die Impfung muß *conditio sine qua non* für den Schaden sein, und der Schadenseintritt darf bei aller Seltenheit doch nicht ganz außerhalb aller ärztlichen Erfahrung liegen (vgl. BGHZ Bd. 18 S. 286). Die letzte Voraussetzung wird für die Encephalitis p. v. bejaht (vgl. zum Beispiel BGHZ Bd. 9 S. 83). Das nordrhein-westfälische Impfschadengesetz vom 10. 2. 1933 (NWGVBl. S. 166) erleidet auch noch den Beweis des Kausalzusammenhanges, indem es die Wahrscheinlichkeit ursächlichen Zusammenhanges zwischen Impfung und Schaden genügen läßt. Für die anderen Länder wird die Rechtsprechung nach den Grundsätzen über den Beweis des ersten Anscheins (*prima facie* Beweis) praktisch zu demselben Ergebnis kommen können, mindestens in denen Fällen, in denen außer der Impfung weitere mögliche Ursachen für den Schaden nicht erkennbar sind (vgl. BGHZ Bd. 18 S. 286). Dann wird man annehmen müssen, daß die Impfung bei gewöhnlichem Verlauf der Dinge für den eingetretenen Schaden ursächlich ist (vgl. RGZ Bd. 133 S. 121, OLG Braunschweig in JW 1936 S. 257).

d) Drittschaden

In Fortentwicklung des Satzes, daß das Sonderopfer nicht in der Impfung, sondern in dem Impfschaden liege, und in entsprechender Anwendung des § 844 BGB hat der BGH den Aufopferungsanspruch auch den durch den Tod des Impflings mittelbar geschädigten Angehörigen zuerkannt (BGHZ Bd. 18 S. 256, dagegen Janssen in NJW 1936 S. 718).

3 Der Aufopferungsanspruch bei unvermeidbaren Impfschaden

Unbefriedigend war bis vor kurzem die Rechtslage für die dritte Gruppe der Impfschaden die trotz Beobachtung aller Sorgfalt eintreten und die man also als unvermeidbare Fugung hinnehmen muß. In ihrer rechtlichen Behandlung stehen sie denjenigen Fehlern der zweiten Gruppe gleich bei denen Verschulden nicht nachweisbar ist (vgl. BGHZ Bd 9 S 83 ff).

Eine Entschädigung wird in diesen Fällen allgemein als recht und billig empfunden weil der Betroffene in Erfüllung einer vom Staat geforderten Pflicht Schaden erlitten hat. Die Möglichkeit trotz des Fehlens einer besonderen gesetzlichen Regelung zur Zuerkennung der als gerecht empfundenen Entschädigung zu kommen bieten die §§ 74 75 der Einleitung zum Allgemeinen Preussischen Landrecht von 1794 (Einf. ALR). Nach diesen Bestimmungen sollen einzelne Rechte und Vorteile der Mitglieder des Staates den Rechten und Pflichten zur Förderung des gemeinschaftlichen Wohles nachstehen wenn zwischen beiden ein wirklicher Widerspruch eintritt. Dagegen ist der Staat denjenigen welcher seine besonderen Rechte und Vorteile dem Wohl des gemeinen Wesens aufzuopfern genötigt wird zu entschädigen gehalten. Dieser Rechtsatz der sogenannte Aufopferungsanspruch gilt heute gewohnheitsrechtlich in ganz Deutschland auch außerhalb des Geltungsbereichs des Preussischen Allgemeinen Landrechts (vgl. z. B. BGHZ Bd 9 S 83).

a) Die Rechtsprechung des ehemaligen Reichsgerichts zum Aufopferungsanspruch

Das ehemalige Reichsgericht hat allerdings die Anwendbarkeit des Aufopferungsanspruchs auf den Impfschaden noch verneint und zwar mit folgender Begründung: Diese Bestimmungen betrafen nach der Allerhöchsten Kabinettsorder vom 4. 12. 1831 (GS S 255) nicht Eingriffe auf Grund eines Gesetzes — die Impfung beruhe aber unmittelbar auf zwingender gesetzlicher Vorschrift. Die Impfung und nicht erst der Impfschaden sei der maßgebende Eingriff in die Rechte des einzelnen. Die Impfpflicht sei aber für alle gleich. Sie werde durch einen zufällig eintretenden Gesundheitsschaden nicht nachträglich zu einem besonderen Opfer für die Allgemeinheit. Auch widerstreite die Impfpflicht nicht den Interessen des einzelnen sondern liege auch in seinem eigenen Interesse. Außerdem gelte § 75 Einf. ALR nach der Kabinettsorder nur für Vermögensschaden nicht aber für Schaden an Leben und Gesundheit wie den Impfschaden. Die Ausdehnung des Aufopferungsanspruches auf Gesundheitsschaden entspreche zwar der Billigkeit und der Gesetzgeber habe diesem Gedanken für die Wehrdienstbeschädigung auch Rechnung getragen. Das sei aber anders als beim Impfschaden durch Gesetz geschehen. Eine weitere Ausdehnung dieses Rechtsatzes im Wege der Auslegung widerspreche der Tendenz des damaligen Gesetzgebers zu einer verstärkten Opferpflicht des einzelnen der gegenüber der Entschädigungsgedanke zurücktreten müsse (RGZ Bd 156 III 300 ff).

b) Die Rechtsprechung des Bundesgerichtshofes

Diese Rechtsprechung hat der Bundesgerichtshof aufgegeben (BGHZ Bd 9 S 83). Er hat sich mit der angeführten Entscheidung des ehemaligen Reichsgerichts eingehend auseinander gesetzt und seine Entscheidung wie folgt begründet: Daß die Impfung auf Gesetz beruhe und also gleichmäßig treffe stehe dem Aufopferungsanspruch für Impfschaden nicht entgegen. Das besondere eine Entschädigung rechtfertigende Opfer liege nicht in der Duldung der für alle gleichen Impfung sondern in dem vom Impfgesetz weder gewollten noch auch nur bewußt in Kauf genommenen Impfschaden. Eine Beschränkung des Aufopferungsanspruches

geregelt ist. Das Gesetz bezeichnet in § 1 als Berechtigten jeden im Lande Nordrhein Westfalen durch eine gesetzlich vorgeschriebene Impfung Geschädigten als Verpflichteten das Land. Es kommt also zur Frage des Anspruchsverpflichteten unabhängig von BGHZ Bd 9 S 83 zu demselben Ergebnis wie der BGH § 1 Abs 2 spricht den selbstverständlichen Auschluss regelmäßiger Begleiterscheinungen der Impfung von der Entschädigung ausdrücklich aus. Hinsichtlich des Kausalzusammenhangs läßt das Gesetz Wahrscheinlichkeit genügen (§ 2). Die Nachprüfbarkeit erhält es durch die Begrenzung der Antragsfrist auf 6 Monate (§ 7).

Dem Umfange nach werden etwa die gleichen Schadensfolgen entschädigt für die auch nach dem Aufopferungsanspruch Entschädigung zu gewahren ist (§§ 3—6 s u III 42 43 Abs 1). Der Höhe nach beschränkt = den Ersatz für Heilbehandlung, auf Kassensätze (§ 4) und verweist wegen der übrigen Leistungen auf das Bundesversorgungsgesetz (§ 5 dazu s u S 46).

h) Impfschaden Vertriebener

Für Impfschaden die in den deutschen Ostgebieten jenseits der Oder-Neiße-Linie vor dem Übergang der Verwaltung an Polen bzw. Rußland entstanden sind haftet z. Z. niemand. Das Land Preußen, in dem die Schäden entstanden sind, ist als Staat aufgelöst worden (Kontrollratsgesetz Nr. 46 vom 25. 2. 1947, Amtsblatt des Kontrollrats S. 62). Seit in der Bundesrepublik belegenes Vermögen ist zwar nach Art. 130 GG teils auf den Bund teils auf die Länder übergegangen. Daraus konnte man aber gegenwärtig allenfalls den Übergang der im Bundesgebiet entstandenen Verbindlichkeiten des ehemaligen Landes Preußen folgern (vgl. Holtkott, Bonner Kommentar Art. 130, Bemerkung 6 b d). Der BGH verneint auch dies. Nach seiner Auffassung haften die Nachfolgeländer nicht einmal für solche ehemals preussische Verbindlichkeiten, die mit ehemals preussischem jetzt auf die Nachfolgeländer übergegangenem Grundbesitz zusammenhängen (BGH vom 31. 1. 1955, NJW S. 749 und S. 759). Nach Artikel 133 Abs. 5 GG soll die Rechtsnachfolge nach dem ehemaligen Lande Preußen durch ein Bundesgesetz geregelt werden. Dieses Gesetz ist aber noch nicht ergangen.

i) Die Höhe des Aufopferungsanspruchs

Der Höhe nach geht der Aufopferungsanspruch auf Ausgleich für das von dem einzelnen Aufgeopferten also auf Wertersatz für das Opfer (RGZ Bd. 140 S. 278 ff. [288 90] BGHZ Bd. 14 S. 363 ff. [366]). Er umfaßt die Kosten für Heilbehandlung und Pflege für eine durch den Schaden etwa erforderliche besondere Berufsausbildung, unter Umständen eine Rente (vgl. BGHZ Bd. 18 S. 286) beim Tode des Impflings auch Ersatz der Beerdigungskosten. Entsprechende Leistungen gewährt auch § 3 des nordrhein-westfälischen Impfschadengesetzes. Ausgeschlossen sind beim Aufopferungsanspruch und auch nach dem nordrhein-westfälischen Impfschadengesetz der Schmerzensgeldanspruch (BGHZ Bd. 20 S. 61) und der Anspruch auf Ersatz etwa entgangenen Gewinns (RGZ Bd. 140 S. 278 ff. [288 90] BGHZ Bd. 14 S. 363 ff. [366]). Insoweit ist der Aufopferungsanspruch für den Geschädigten ungünstiger als der Amtshaftungsanspruch. Dieser richtet sich nach bürgerlichem Recht (§ 839 BGB) das in § 52 BGB Ersatz des entgangenen Gewinns und in § 847 BGB Schmerzensgeld vorsieht. Beide Ansprüche können nebeneinander geltend gemacht werden.

j) Verjährung und Ausschlussfrist

Der Aufopferungsanspruch verjährt in 30 Jahren (RGZ Bd. 167 S. 14 ff. [7] BGHZ Bd. 9 S. 109). Das nordrhein-westfälische Impfschadengesetz setzt für den Entschädigungsantrag eine Ausschlussfrist von sechs Monaten nach der Impfung (§ 7 Abs. 2).

k) Der Rechtsweg

Für den Aufopferungsanspruch war bisher gewohnheitsrechtlich der Rechtsweg vor den Zivilgerichten gegeben (BGHZ Bd. 9 S. 83, Klauer, Kommentar zur MRVO 165 2. Auflage § 2, Bemerkung D). Demgegenüber wird heute geltend gemacht, daß der Aufopferungsanspruch dem öffentlichen Recht angehöre, gehöre er nach § 23 Abs. 1 MRVO 163 vor die Verwaltungsgerichte. Der Grund für seine frühere Zuweisung an die Zivilgerichte sei mit der Einführung der Verwaltungsgerichtsordnung General Klausel entfallen (RGZ Bd. 166 S. 218 ff.).

e) Aufopferungsanspruch und Sozialversicherung

Ein Aufopferungsanspruch besteht nicht soweit die den Betroffenen entstandenen Nachteile durch bestimmungsmäßige Leistungen der Sozialversicherung ausgeglichen werden weil insoweit gar kein besonderes Opfer vorliegt (BGHZ Bd 20 S 81). Aus der Aufopferungsentschädigung scheiden also z. B. von vornherein alle die Fälle aus deren Krankheitskosten die AOK getragen hat und in denen weitere Schäden nicht entstanden sind. Ein Übergang des Aufopferungsanspruchs auf die Versicherungsträger gemäß § 1542 RVO ist ebenfalls nicht möglich weil nicht entstanden (BGH vom 16. 2. 1956 NJW 1956 S 825).

f) Der Schuldner des Aufopferungsanspruches

Der Aufopferungsanspruch richtet sich gegen die durch das Opfer begünstigte Körperschaft (RGZ Bd 149 S 34 Bd 167 S 14 BChZ Bd 11 S 249). Nach der Rechtsprechung des BGH ist dies beim Impfschaden das Land als Träger der allgemeinen Gesundheitsfürsorge (BGHZ Bd 9 S 83 ff.). Es sei nicht entscheidend, führt der BGH aus, daß das Impfgesetz Bundesrecht sei, sondern wer es vollziehe. Sein Vollzug sei aber Aufgabe der Länder. Dagegen wendet Jaussen (NJW 1956 S 778 1821) ein, wenn das Sonderopfer nicht in der Duldung der Impfung sondern im Impfschaden liege, werde überhaupt niemand begünstigt. Was aber den Vollzug anlangt, so liege der auch nicht bei den Ländern, sondern bei den Landkreisen und kreisfreien Städten.

Der Begriff des Begünstigten stammt aus der Zeit, als man nur eine Aufopferung von Vermögenswerten kannte, die ja regelmäßig einem anderen zugute kommen mußte. Ein Opfer an Gesundheit kommt natürlich niemandem zugute. Man wird hier darauf abstellen müssen, wem es zugute kommt, daß der Geschädigte die Gefahr des Opfers auf sich genommen hat. Bei der Pockenschutzimpfung kommt die Übernahme dieses Risikos tatsächlich mindestens allen Einwohnern der Bundesrepublik zugute. Hört man heute in Hamburg auf zu impfen, so waren bei der engen wirtschaftlichen und verkehrsmäßigen Verflechtung nicht nur Schleswig-Holstein und Niedersachsen gefährdet, sondern auch die süddeutschen Länder, darüber hinaus natürlich auch Mitteldeutschland und das benachbarte Ausland, das aber aus dem Kreise dieser Betrachtung ausscheidet. Stellt man also auf den tatsächlich Begünstigten ab, dann wäre die Bundesrepublik ebenso ersatzpflichtig. Da aber als tatsächlich begünstigt mehrere Gemeinschaften in Betracht kommen (Gemeinden, Kreise, Länder, Staaten) wird man diejenigen von ihnen für ersatzpflichtig halten müssen, denen die Seuchenbekämpfung obliegt, denen also durch die Übernahme des Impfschadensrisikos die Erfüllung einer Rechtspflicht ermöglicht oder erleichtert wird (vgl. BChZ Bd 11 S 248 Bd 13 S 171). Daß darin ein Vorteil liegt, hat der Gesetzgeber z. B. in den §§ 81 Abs. 1 S. 2, 153 Abs. 2 der ersten Wasserversorgungsordnung vom 3. 9. 1937 (RGBl. I S. 531) ausdrücklich ausgesprochen. Nach dieser Bestimmung sind Vorteile von denen Zwangszuweisung und Beitragsleistung der Mitglieder eines Wasser- und Bodenverbandes abhängen, unter anderem die Erleichterung einer öffentlich rechtlichen Rechtspflicht z. B. zur Unterhaltung eines Wasserlaufes. Unter diesem Gesichtspunkt wird man als durch den Impfschaden „begünstigt“ die Körperschaft ansehen müssen, der die Aufgabe der Seuchenbekämpfung obliegt, in deren rechtlichem Interesse also das Impfschadensrisiko übernommen wird. Das ist das Land, weil ihm die Gesundheitsfürsorge im allgemeinen und der Vollzug des Impfgesetzes im besonderen obliegt (Art. 83 GG §§ 6, 9, 18 Abs. 2 Impfgesetz). Die Kreise erfüllen mit ihrer Tätigkeit beim Vollzug des Impfgesetzes nicht eigene Aufgaben, sondern Landesaufgaben im Wege der Auftragsverwaltung, üben also nicht eigene Verwaltung, sondern mittelbare Landesverwaltung. Sie kommen deshalb nicht als Begünstigte in Betracht. Man wird hiernach der Rechtsprechung des BGH folgen müssen, die das Land als den Schuldner des Impfschadensanspruches bezeichnet.

g) Das nordrhein-westfälische Impfschadengesetz vom 10. 2. 1953 (NWGVBl. S. 160)

Das Land Nordrhein-Westfalen hat die hier erörterte Rechtsprechung vorweggenommen, indem es wenige Tage vor der angeführten Entscheidung des BGH selbst ein Gesetz über die Entschädigung von Impfschaden erlassen hat. Für das Land Nordrhein-Westfalen tritt dieses Gesetz an die Stelle des Aufopferungsanspruches, der nach der Allerhöchsten Kabinettsorder nur Anwendung findet, wo die Entschädigung nicht durch ein besonderes Gesetz

- d) Zur Höhe des Aufopferungsanspruchs hatte die Rechtsprechung schon lange feste Grundsätze entwickelt (s. o. S. 39 Abs. 1). Darüber hinaus die Höhe des Anspruchs ein für allemal starr festzulegen dürfte höchstens zu Unbilligkeiten gegen den Geschädigten führen. Auf Grund des Aufopferungsanspruchs wird angemessene Entschädigung geschuldet. Die Angemessenheit im Einzelfalle kann man aber nicht nach Regelsätzen, beispielsweise der gesetzlichen Krankensicherung bemessen, sondern nur nach den Verhältnissen des Geschädigten im Einzelfall. Zum Beispiel wäre es nicht vertretbar, die Erstattung einer ärztlich verordneten Arznei auch im Falle des Impfschadens davon abhängig zu machen, daß ihre Kosten den Kassensätzen entsprechen oder besonders anerkannt werden. Ebenso wird man die Angemessenheit einer Rente oder der Bestattungskosten nicht einfach nach den Sätzen der Sozialversicherung bemessen können, sondern nach den sozialen Verhältnissen des Geschädigten im Einzelfall beurteilen müssen, weil sein Anspruch nicht auf sozial gestaffelten Beiträgen, sondern auf einem Sonderopfer beruht. Insofern wurde eine gesetzliche Regelung dem betroffenen Staatsbürger eher schaden als nutzen.
- e) Offen ist z. Z. noch die Frage, ob für den Aufopferungsanspruch der Rechtsweg vor den Zivilgerichten oder vor den Verwaltungsgerichten gegeben ist. Diese Frage bedarf aber nicht unbedingt gesetzlicher Regelung, sondern wird der Rechtsprechung überlassen bleiben können, zumal diese Frage nicht nur für den Aufopferungsanspruch z. Z. umstritten ist, sondern für alle öffentlich rechtlichen Ansprüche, die gewohnheitsrechtlich bisher vor die Zivilgerichte gehörten, weil es bei Erlass des Gerichtsverfassungsgesetzes im Jahre 1877 noch keine unabhängigen Verwaltungsgerichte gab.

Hiernach ist eine zwingende Notwendigkeit für eine gesetzliche Regelung der Impfschadensentschädigung nicht mehr ersichtlich, außer das Prozeßrisiko soll dem Geschädigten erspart bleiben und fiskalische Argumente zum Nutzen der Verwaltungsvereinfachung überwiegen.

C ALLGEMEINES

Die Bevölkerung sollte durch intensive Belehrung über den Sinn und Wert der Schutzimpfungen aufgeklärt werden im Interesse einer möglichst zahlreichen freiwilligen Beteiligung. Da die Schutzimpfungen eine hervorragende volkswirtschaftliche Bedeutung besitzen und den Bestand des Volkes sichern helfen, erscheint es gerechtfertigt, daß ihre Finanzierung vornehmlich der Staat übernimmt, wenn auch nach allgemeiner Erfahrung die Kostenfrage sich nicht wesentlich auf die Impfbeteiligung auswirkt. Allgemein und Individualschutz sind hierbei zu unterscheiden. Der Anwendungsbereich der Schutzimpfungen sollte jeweils zum allgemeinen Nutzen mehr als 50% der Bevölkerung erfassen. Der Erfolg der Schutzimpfungen wäre am besten zu gewährleisten durch eine einheitliche Organisation unter Berücksichtigung von Impfplan, Registrierung und Impfpflicht. *Die Schutzimpfungen müssen als wesentlicher Faktor vorbeugender Gesundheitspflege Bestandteil jeder vorausschauenden Gesundheitspolitik sein.*

insbesondere S 228) und die historische Zuweisung sogenannter Zivilprozeßsachen kraft Überlieferung damit erledigt (OVG Lüneburg vom 30.1.1957 — IV A 56/56 noch nicht rechtskräftig. ■ Baumbach Kommentar zur ZPO Anmerkung B zu § 13 Gerichtsverfassungsgesetz. Naumann „Die gesetzliche Abgrenzung der Kompetenz der Zivil- und Verwaltungsgerichtsbarkeit“ ■ 29) Die abschließende höchstgerichtliche Entscheidung dieser Frage steht noch aus. Da sich z. 7. sowohl die Zivil- als auch die Verwaltungsgerichte für zuständig halten (positiver Kompetenzkonflikt) dürfte ein etwa geschädigter Staatsbürger bei der Entscheidung wo er seinen Aufopferungsanspruch geltend machen will einstweilen kein Risiko laufen.

1) Der Streitwert

Der Streitwert einer Rentenklage aus Aufopferung bemißt sich da der künftige Wegfall beim Tode des Geschädigten gewiß dieser Zeitpunkt aber ungewiß ist gemäß § 9 ZPO nach dem 12^{1/2}-fachen Jahresbetrag der Rente nicht etwa nach den unter anderem für unerlaubte Handlungen geltenden Vorschriften in § 10 Gerichtskostengesetz (BGHZ Bd. 7 S. 335).

4 Notwendigkeit einer gesetzlichen Regelung²

Es fragt sich ob ein Impfschadengesetz noch erforderlich ist wie ■ Nordrhein Westfalen wenige Tage vor dem Grundsatzurteil des BGH erlassen hat das den Aufopferungsanspruch für Impfschaden bejahte.

- a) Die Anwendung des Aufopferungsanspruchs auf Impfschaden wird man heute als gesicherte Rechtsprechung anzusehen haben. Der Bundesgerichtshof hat diese Praxis seit seiner grundsätzlichen Entscheidung in BGHZ Bd. 9 S. 83 durch weitere Urteile bestätigt (z. B. BGHZ Bd. 18 S. 286). Bedeutsamer Widerspruch hat sich weder in der Rechtsprechung noch im Schrifttum erhoben. Den Aufopferungsanspruch für Impfschaden zu leugnen hätte also keinen Zweck mehr und wäre dem Ansehen des Staates abträglich. Der Staat soll berechnete Ansprüche seiner Bürger nicht unnütz bestreiten (Preussische Regierungsinstruktion vom 23.10.1817 [CS ■ 248] § 14 Abs. 2). Die Weisung eines süddeutschen Landesministeriums aus dem August 1953 bei Impfschaden eine Anerkennung weder dem Grunde noch der Höhe nach abzugeben wird heute nicht mehr vertretbar sein soweit es sich um den Grund des Anspruches in tatsächlich feststehenden Impfschadensfällen handelt. Wegen des Grundes des Anspruches bedarf es also keines besonderen Gesetzes mehr.
- b) Auch nach der heutigen Rechtsprechung muß der Geschädigte den ursächlichen Zusammenhang zwischen Impfung und Schaden beweisen. Nach § 2 des Nordrhein Westfälischen Impfschadengesetzes genügt dafür die Wahrscheinlichkeit des Kausalzusammenhanges. Viel höhere Anforderungen wird die Rechtsprechung auch auf Grund der §§ 74, 75 Eml. ALR nicht stellen können und nach den Grundsätzen über den Beweis des ersten Anscheins auch nicht zu stellen brauchen. Unüberwindbare Schwierigkeiten in der Frage des Kausalzusammenhanges bei Impfschaden sind nicht bekannt geworden. Deshalb dürfte auch zu diesem Punkt eine gesetzliche Regelung nicht unbedingt erforderlich sein.
- c) Hinsichtlich des Anspruchsverpflichteten läßt die Rechtsprechung ein Schwanken nicht erkennen (vgl. z. B. BGHZ Bd. 9 S. 83 Bd. 18 S. 286). Die oben angeführten Bedenken von Janssen gegen die Schadensersatzpflicht der Länder haben soweit ersichtlich in Rechtsprechung und Schrifttum keinen Anklang gefunden.

ANHANG

Impfgesetz vom 8 April 1874 (RGBl I S 31)

- § 1 Der Impfung mit Schutzpocken soll unterzogen werden
1. jedes Kind vor dem Ablaufe des auf sein Geburtsjahr folgenden Kalenderjahres sofern es nicht nach ärztlichem Zeugnis (§ 10) die natürlichen Blattern überstanden hat
2. jeder Zögling einer öffentlichen Lehranstalt oder einer Privatschule mit Ausnahme der Sonntags- und Abendschulen innerhalb des Jahres in welchem der Zögling das zwölfte Lebensjahr zurücklegt, sofern er nicht nach ärztlichem Zeugnis in den letzten fünf Jahren die natürlichen Blattern überstanden hat oder mit Erfolg geimpft worden ist.
- § 2 Ein Impfpflichtiger (§ 1) welcher nach ärztlichem Zeugnis ohne Gefahr für sein Leben oder für seine Gesundheit nicht geimpft werden kann ist binnen Jahresfrist nach Aufhören des diese Gefahr begründenden Zustandes der Impfung zu unterziehen. Ob diese Gefahr noch fortbesteht, hat in zweifelhaften Fällen der zuständige Impfarzt (§ 6) endgültig zu entscheiden.
- § 3 Ist eine Impfung nach dem Urtheil des Arztes (§ 5) erfolglos geblieben so muß sie spätestens im nächsten Jahre und falls sie auch dann erfolglos bleibt, im dritten Jahre wiederholt werden.
Die zuständige Behörde kann anordnen daß die letzte Wiederholung der Impfung durch den Impfarzt (§ 6) vorgenommen werde.
- § 4 Ist die Impfung ohne gesetzlichen Grund (§§ 1 2) unterblieben, so ist sie binnen einer von der zuständigen Behörde zu setzenden Frist nachzuholen.
- § 5 Jeder Impfling muß frühestens am sechsten, spätestens am achten Tage nach der Impfung dem impfenden Arzte vorgestellt werden.
- § 6 In jedem Bundesstaate werden Impfbezirke gebildet, deren jeder einem Impfarzt unterstellt wird.
Der Impfarzt nimmt in der Zeit vom Anfang Mai bis Ende September jeden Jahres an den vorher bekannt zu machenden Orten und Tagen für die Bewohner des Impfbezirks Impfungen unentgeltlich vor. Die Orte für die Vornahme der Impfungen sowie für die Vorstellung der Impflinge (§ 5) werden so gewählt daß kein Ort des Bezirks von dem nächsten gelegenen Importe mehr als 5 km entfernt ist.
- § 7 Für jeden Impfbezirk wird vor Beginn der Impfzeit eine Liste der nach § 1 Ziffer 1 der Impfung unterliegenden Kinder von der zuständigen Behörde aufgestellt. Über die auf Grund des § 1 Ziffer 2 zur Impfung gelangenden Kinder haben die Vorsteher der betreffenden Lehranstalten eine Liste anzufertigen.
Die Impfärzte vermerken in den Listen, ob die Impfung mit oder ohne Erfolg vollzogen oder ob und weshalb sie ganz oder vorläufig unterblieben ist.
Nach dem Schluß des Kalenderjahres sind die Listen der Behörde einzureichen.
Die Einrichtung der Listen wird durch den Bundesrat festgestellt.
- § 8 Außer den Impfärzten sind ausdifferenzirte Ärzte befugt, Impfungen vorzunehmen. Sie haben über die ausgeführten Impfungen in der im § 7 vorgeschriebenen Form Listen zu führen und dieselben am Jahresschluß der zuständigen Behörde vorzulegen.
- § 9 Die Landesregierungen haben nach näherer Anordnung dafür zu sorgen, daß eine angemessene Anzahl von Impfinstituten zur Beschaffung und Erzeugung von Schutzpockenlymphe eingerichtet werde.
Die Impfinstitute geben die Schutzpockenlymphe an die öffentlichen Impfärzte unentgeltlich ab und haben über Herkunft und Abgabe derselben Listen zu führen.
Die öffentlichen Impfärzte sind verpflichtet, auf Verlangen Schutzpockenlymphe soweit ihr entbehrlicher Vorrat reicht, an andere Ärzte unentgeltlich abzugeben.
- § 10 Über jede Impfung wird nach Feststellung ihrer Wirkung (§ 5) von dem Arzte ein Impfschein ausgestellt. In dem Impfschein wird unter Angabe des Vornamens und

3 Abkürzungen

ALR	Preussisches Allgemeines Landrecht
AVO	Ausführungsverordnung zum Impfgesetz vom 22. 1. 1940 (RGBl. I S. 214)
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGBL	Bundesgesetzblatt
BGH	Bundesgerichtshof
BGHZ	Entscheidungen des Bundesgerichtshofs in Zivilsachen
BVerfG	Bundesverfassungsgericht
BVG	Bundesverwaltungsgericht
DBG	Deutsches Beamtengesetz vom 26. 1. 1937 (RGBl. I S. 39)
Durchführungs- erlaß	Erlass des ehem. Reichsministers des Innern zur Durchführung des Impfgesetzes vom 19. 4. 1940 (RMBl. : V Sp. 835)
DVBl	Deutsches Verwaltungsblatt
DVO	3. Durchführungsverordnung zum Gesetz über die Vereinheitlichung des Gesundheitswesens vom 30. 3. 1936 (RMBl. S. 327)
GG	Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland
GMBl	Gemeinsames Ministerialblatt (Bund)
GS	Preussische Gesetzssammlung
MRAO 165	Verordnung Nr. 165 der britischen Militärregierung über die Verwaltungsgesetzbarkeit in der britischen Zone (Amtsbl. d. Mil. Reg. 1948 S. 799)
NCVBl	Niedersächsisches Gesetz und Verordnungsblatt
NJW	Neue Juristische Wochenschrift
NWGVBl	Nordrhein-Westfälisches Gesetz und Verordnungsblatt
OLG	Oberlandesgericht
OVG	Oberverwaltungsgericht
PVG	Preussisches Polizeiverwaltungsgesetz vom 1. 6. 1931 (GS S. 77)
RGBl	Reichsgesetzblatt
RGZ	Entscheidungen des Reichsgerichts in Zivilsachen
Richtlinien	Richtlinien für die Abhaltung von Impf- und Nachschauterminen Anlage 3 zum Durchführungserlass
RMBl	Reichsministerialblatt Zentralblatt für das Deutsche Reich herausgegeben im Reichsministerium des Innern (bis 1935)
RMBl : V	Ministerialblatt des Reichs und Preussischen Ministeriums des Innern (ab 1936 an Stelle des Ministerialblatts für die preussische innere Verwaltung (MBl. : V) und des RMBl.)
SOG	Niedersächsisches Gesetz über die öffentliche Sicherheit und Ordnung vom 21. 3. 1961 (NCVBl. S. 79)
StGB	Strafgesetzbuch für das Deutsche Reich
Vereinheit- lichungsgesetz	Gesetz über die Vereinheitlichung des Gesundheitswesens vom 3. 7. 1934 (RGBl. I S. 531)

Schrifttum

- 1 Müller-Reiner Medizinische Mikrobiologie S. 403 J. F. Lehmanns Verlag München Berlin 1950
- 2 Hamann Das Grundgesetz Kommentar 1956
- 3 Klose Impfschutz als Aufgabe und Forderung der öffentlichen Gesundheitspflege H. 2 Schriftenreihe aus dem Gebiet des öffentlichen Gesundheitswesens Georg Thieme Verlag Stuttgart 1955
- 4 von Mangoldt/Klein Das Bonner Grundgesetz Kommentar 2. Auflage 1955
- 5 Neumann/Nipperdey/Scheuner Die Grundrechte Bd. 2 1954
- 6 Bachoff/Sudtisch Junstenzeitung S. 377 1949

worden, daß die durch den ehemaligen Reichsminister des Innern veröffentlichten Richtlinien zur aktiven Diphtherie-Schutzimpfung in dieser Hinsicht nicht mehr dem heutigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen. Ein Teil der erörterten Gefahren und gegen die Richtlinien erhobenen Bedenken wird bei der Verwendung von Spezialspritzen, die den beim Kanulwechsel entstehenden Sog nach dem Spritzeninnern (Hübner'scher Absetzfehler) ausschließen, vermieden.

Mit der Frage, welche Anforderungen in Abänderung des Runderlasses des ehemaligen Reichsministers des Innern zur Sterilisation von Spritzen, Hohladeln und anderen bei Impfungen verwendeten Instrumenten für notwendig erachtet werden, damit sie zur Vermeidung von Infektionen dem derzeitigen Stande der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen, hat sich am 2. 1935 die Vollversammlung des Bundesgesundheitsrates befaßt. Auf Grund des Votums des Bundesgesundheitsrates und nach dem Ergebnis der vom Bundesgesundheitsrat zusätzlich empfohlenen und vom Bundesgesundheitsamt inzwischen durchgeführten Untersuchungen zu der Frage, ob Spritzen, die vorher zu Tuberkulin Injektionen benutzt wurden, noch für andere Einspritzungen verwendbar sind, habe ich die nachstehend abgedruckten Richtlinien für die Ausführung von Injektionsimpfungen sowie zur Sterilisation von Spritzen, Hohladeln usw. bei Reihenimpfungen und bei der Blutentnahme aufgestellt.

Die Absätze 6—8 in Abschnitt 3 Ausführung der Impfung der Richtlinien des ehemaligen Reichsministers des Innern zur aktiven Diphtherie-Schutzimpfung in der Fassung des Runderlasses vom 4. 8. 1942 — IVg 1161/42 — 3623 — (MBl. V S 1243 — Reichsgesundheitsblatt S 560) sind überholt.

Richtlinien für die Ausführung von Injektionsimpfungen sowie zur Sterilisierung von Spritzen, Hohladeln usw. bei Reihenimpfungen und bei der Blutentnahme

I

(1) Die Vorbereitung einer Injektionsimpfung entspricht der Vorbereitung einer aseptischen Operation. Die Impfung ist daher unter Beachtung aller Vorichtsmaßnahmen durchzuführen.

(2) Die Impfarzte und das Hilfspersonal sollen vor Beginn und zwischen den Impfungen die Hände in der für die ärztliche Praxis üblichen Weise mit warmem Wasser, Seife und Bürste waschen. Im Anschluß daran ist die Desinfektion der Hände mit 80%igem Äthyl oder 60%igem n-Propylalkohol oder mit einem der staatlich geprüften Händedesinfektionsmittel vorzunehmen.

(3) Die Impfstelle ist durch Abreiben mit einem Wattebausch, der mit Jodtinktur oder 80%igem Äthylalkohol getränkt ist, zu desinfizieren. Das Desinfektionsmittel soll mindestens 1 Minute auf die Haut einwirken.

(4) Für jeden Impfling sind eine sterile Kanüle von mindestens 3,2 cm Länge und eine sterile Spritze zu benutzen. Falls dies nicht möglich ist, darf die Spritze nur einmal mit Impfstoff gefüllt werden. Die Kanüle ist dann beim Auswechseln nach unten abzuziehen. Wenn nach dem Einstich der Kanüle Blut in das Spritzeninnere gelangt, muß die Spritze vor ihrer Wiederverwendung gründlich gereinigt und sterilisiert werden. Die Kanüle darf nur mit steriler Pinzette oder Kornzange niemals mit der Hand, auf den Spritzenkonus gesetzt werden.

(5) Spezialspritzen, die den beim Kanulwechsel entstehenden Sog nach dem Spritzeninnern (Hübner'scher Absetzfehler) ausschließen, können zur Impfung beliebig vieler Personen benutzt werden.

II

(1) Der Sterilisation des Impfbestands vor dem Impftermin soll eine Funktionsprüfung der Spritzen vorangehen, bei der destilliertes Wasser aufgesaugt und ausgespritzt wird. Die Spritzen sind dann zu zerlegen, die Mandrins aus den Kanülen zu entfernen und mit samt Pinzetten oder Kornzangen im Autoklaven oder Heißluftsterilisator zu sterilisieren. Bei

des Impfungs sowie des Jahres und Tages seiner Geburt bescheinigt entweder daß durch die Impfung der gesetzlichen Pflicht genügt ist oder daß die Impfung im nächsten Jahre wiederholt werden muß

In den ärztlichen Zeugnissen durch welche die ganzliche oder vorläufige Befreiung von der Impfung (§§ 1 2) nachgewiesen werden soll wird unter der für den Impfschein vorgeschriebenen Bezeichnung der Person, bescheinigt, aus welchem Grunde und auf wie lange die Impfung unterbleiben darf

- § 11 Der Bundesrat bestimmt das für die vorgedachten Bescheinigungen (§ 10) anzuwendende Formular
- Die erste Ausstellung der Bescheinigungen erfolgt stempel und gebührenfrei
- § 12 Eltern Pflegeeltern und Vormünder sind gehalten auf amtliches Erfordern mittels der vorgeschriebenen Bescheinigungen (§ 10) den Nachweis zu führen daß die Impfung ihrer Kinder und Pflegebefohlenen erfolgt oder aus einem gesetzlichen Grunde unterblieben ist
- § 13 Die Vorsteher derjenigen Schulanstalten deren Zöglinge dem Impfwange unterliegen (§ 1 Ziffer 2) haben bei der Aufnahme von Schülern durch Einfordern der vorgeschriebenen Bescheinigung festzustellen ob die gesetzliche Impfung erfolgt ist
- Sie haben dafür zu sorgen daß Zöglinge welche während des Besuches der Anstalt nach § 1 Ziffer 2 impfpflichtig werden dieser Verpflichtung genügen
- Ist eine Impfung ohne gesetzlichen Grund unterblieben so haben sie auf deren Nachholung zu dringen
- Sie sind verpflichtet, vier Wochen vor Schluß des Schuljahres der zuständigen Behörde ein Verzeichnis derjenigen Schüler vorzulegen für welche der Nachweis der Impfung nicht erbracht ist
- § 14 Eltern, Pflegeeltern und Vormünder welche den nach § 12 ihnen obliegenden Nachweis zu führen unterlassen werden mit einer Geldstrafe bis zu 20 DM bestraft
- Eltern, Pflegeeltern und Vormünder deren Kinder und Pflegebefohlene ohne gesetzlichen Grund und trotz erfolgter amtlicher Aufforderung der Impfung oder der ihr folgenden Gestellung (§ 5) entzogen geblieben sind werden mit Geldstrafe bis zu 50 DM oder mit Haft bis zu drei Tagen bestraft
- § 15 Ärzte und Schulvorsteher welche den durch § 8 Abs 2 § 7 und durch § 13 ihnen auferlegten Verpflichtungen nicht nachkommen werden mit Geldstrafe bis zu 150 DM bestraft
- § 16 Wer unbefugterweise (§ 8) Impfungen vornimmt wird mit Geldstrafe bis zu einhundertfünfzig DM oder mit Haft bis zu vierzehn Tagen bestraft
- § 17 Wer bei der Ausführung einer Impfung fahrlässig handelt wird mit Geldstrafe bis zu 500 DM oder mit Gefängnis bis zu drei Monaten bestraft sofern nicht nach dem Strafgesetzbuch eine härtere Strafe eintritt
- § 18 Die Vorschriften dieses Gesetzes treten mit dem 1 April 1875 in Kraft
- Die einzelnen Bundesstaaten werden die zur Ausführung erforderlichen Bestimmungen treffen
- Die in den einzelnen Bundesstaaten bestehenden Bestimmungen über Zwangsimpfungen bei dem Ausbruch einer Pocken Epidemie werden durch dieses Gesetz nicht berührt

Ausführung von Injektionsimpfungen sowie Sterilisation von Spritzen Hohl nadeln usw bei Reihensimpfungen und bei der Blutentnahme

Der Herr Bundesminister des Innern hat zu der Frage der Ausführung von Injektionsimpfungen sowie der Sterilisation von Spritzen Hohladeln usw bei Reihensimpfungen und bei der Blutentnahme in einem Rundschreiben an die obersten Gesundheitsbehörden der Länder vom 22 5 1956 — 4227 — 2024 I/56 — wie folgt Stellung genommen

In den letzten Jahren ist wiederholt die Gefahr einer Übertragung von Krankheiten erregern durch Spritzen Kanülen und andere ärztliche Instrumente bei der Ausführung von Impfungen bei Blutentnahme usw erörtert worden Dabei ist auch darauf hingewiesen

Sachregister

- Abwehr humorale 5
- zelluläre II 2,4
- Adenovirus Typen 271
- Schutzimpfung 2,6 f
- — Ergebnisse 273
- — Impfstoff 2,2
- — Schrifttum 2 II
- — Zusammenfassung 2,3
- — Vorkommen 272
- Adjuvantien 2,0 41 73 219 248 265 312
- Adrenalin (Schockbehandlung) 30 31
- Adsorbatimpfstoff 7 2,0 44 82 149 248 269 311 f
- Affeniierungszellkultur 227
- Agglutination II
- Agglutinogenhauttest 81
- Aktivierungshypothese 9
- Alastrim 174
- Allergie und Impfung 33 57 316
- Anamnese vor Seruminjektion 317
- Anamnestiche Reaktion 8
- Anaphylaxie 3 33 317
- Anatoxin 2 8 17 19
- Anatubercolina integrale 110
- Anthraxschutzimpfung 1
- Antigen 6
- Antigen-Antikörper-Reaktion 8
- Antigendrift 282
- Antigenkonkurrenz 10 311
- Antigensynergismus 311
- Antikörper agglutinierende 72
- Bildung 7 8 11 23 53
- Blutspiegel 8 22 45 53 288
- Clearance 12
- diaplazentare Übertragung 3 11 32 56
- Einheit 18 45
- bei Frühgeboeren 11
- heterologe 3 11
- homologe 3 11 31
- humorale 5 177
- u. Immunität 8 43 288
- komplementbindende 8 21
- in Kolostrum 3 11 32
- in Milch 32
- neutralisierende 9 2,1 f 247
- beim Säugling 8 11 23 21 22
- Wirkung 12
- Antiphymatol 109
- Antitoxin s. Antikörper
- Anzeigepflichtige Krankheiten 13
- A.O. Impfstoff 110
- APC Virus s. Adenovirus 273
- Aphylaktoserum 3 317
- APT Alaan prazipitiertes Toxoid 20
- Area 1,3 183 188 202
- Aufbewahrung von Spritzen 315 346
- Auffrischimpfung 8 24 49 f 59 70 84 152 300
- Aufopferungsanspruch 340
- Ausguben Lanzette Kanüle 315 346
- Auslochen Spritzbesteck 315 346
- Auslandsreisen Impfplan 300 309
- Impfungen 196 302 f
- Ausnahme von der Impfpflicht 194 316 326
- Automatischespritze 315
- Aviridat Toxin/Antitoxin 19
- Bakterienabtötung 110 148 307 309
- Bakterienausscheider Meldepflicht 13
- Bakterientest 128
- Bakterienotropine 5 9 150
- Banische Krankheit, Anzeigepflicht 13
- BCG-Ausbreitung 121
- biologische Eigenschaften 114 1,5
- Gefrier-trocknung 115
- Gewichtsreaktion 121
- Impfstoff 114 f
- — Bakteriengehalt 115
- — Her-tellung und Haltbarkeit 114
- — Kontrolle 114
- Impfung (s. auch Tuberkuloseschutzimpfung) 112 f
- — Allgemeinreaktionen 128
- — Ausland 131
- — Bezahlung 137
- — Einverständniserklärung 137
- — Einwände 134
- — Erfolgsprüfung 1,9
- — Ergebnisse 127
- — u. späte Erstinfektion 109
- — bei Erwachsenen 118
- — Frühgeboer-ne 137 139
- — Gegenindikationen 137 f
- — Impfausweis 137
- — Impfberechtigung 137
- — Impfmetho-den 116
- — im Impfplan 133 314
- — Impfpflicht 137
- — Impfschutz in Gemeinschaften 102
- — Impfschutz bei Tuberkuloseexposition 118 130
- — Impfstelle 1,0
- — Impfstech-nik 120
- — Indianer Statistik 132
- — Indikation 118 136
- — Injektionsdos-is 121

der Sterilisation sollen die Spritzen, Kanülen, Pinzetten oder Kornzangen in Behältnissen untergebracht werden, die den Sterilisationsprozeß nicht nennenswert beeinträchtigen und bis zum Impftermin Sterilität gewährleisten.

(2) Für die Sterilisation des Impfbestands werden folgende Verfahren empfohlen:

1. Dampfsterilisation im Autoklav (Kleinstenilatoren, Drucktopfe)

Bei Geräten mit einem Betriebsdruck von 1 atü gleich 120°C soll die Sterilisierzeit 20 Min. bei einem Betriebsdruck von 3 atü = 134°C 10 Min. betragen.

■ Heißluftsterilisation bei 180°C die zweckmäßig in Geräten mit Luftumwälzung vorgenommen wird, um eine gleichmäßige Wärmeverteilung im Sterilisierraum und eine schnellere Durchwärmung des Sterilisiergutes zu erzielen. Die Sterilisierzeit in Heißluft soll 30 Min. betragen, gerechnet vom Zeitpunkt, zu dem die Spritzen und Kanülen die Sterilisiertemperatur von 180°C angenommen haben. Spritzen, die der Heißluftsterilisation unterworfen werden, müssen schwer schmelzbare Dichtungen besitzen (Vermerk auf der Spritze 200°C).

Als Notmaßnahme kann eine Sterilisation durch Aushochen in einer wässrigen Lösung die 0,5—1% Formalin und 0,5% Natriumnitrit enthält, während 30 Min. durchgeführt werden. Reste der Kochflüssigkeit im Spritzeninnern sind durch mehrmaliges Hin- und Herbewegen des Kolbens zu entfernen.

III

Nach Gebrauch sind die Spritzen und Kanülen durch wiederholtes Aufziehen von lauwarmem destilliertem Wasser und Ausspritzen des Wassers zu spülen. Die Spritzen sind dann zu zerlegen und die Einzelteile mit einem sauberen Leinentuch gründlich zu reinigen (Beim Ankauf von Spritzen sind Modelle vorzuziehen, die einer Reinigung in möglichst vielen Teilen zugänglich sind). Nach sorgfältigem Trocknen sind die zerlegten Spritzen wieder zusammenzusetzen, die Kanülen mit einem Mandrin zu versehen und bis zur Sterilisation vor dem nächsten Impftermin in einem staubdichten Behälter aufzubewahren.

IV

(1) Spritzen, die nach einer Tuberkulin-Füllung einer gründlichen Reinigung mit destilliertem Wasser und einem Sterilisationsverfahren mit Dampf oder Heißluft unterworfen wurden, können auch für andere Injektionen verwendet werden.

(2) Zu Pockenimpfungen oder Blutentnahmen sollen ausglühbare Lanzetten mit Platin-Iridiumspitzen verwendet werden. Stehen diese nicht zur Verfügung, so sind die Lanzetten bzw. Nadeln wie unter Abschnitt II Abs. 2 beschrieben zu sterilisieren.

- Gewinnung 32
- Prüfung 33
- Überempfindlichkeit 33 317
- Studienbewegungen 26
- Statistik 27
- Toxin 2, 17
- Toxin Antitoxingemisch 1
- Toxoid 7 17 19
- Disposition 4
- Disposition prophylaxe 12
- Dotterackvakzine 298
- DTP Impfstoff 313
- Durchführungsverordnung zum Impfgesetz 179 181 187 323 f
- Eihautvakzine 179
- Eczem und Impfung 190 316
- Elementarkörperdien 175
- Empfänglichkeit 5
- Enzephalomyelitis postvaccinalis (s Impfenzephalitis) 191 f
- Expositionsprophylaxe 12
- Feingestülte 5 22, 23 247
- Fernserum 3 35 53 317
- Fleckfieber Anzeigepflicht 13
 - Serum 300
- Flecktyphus 297
 - Immunität 299
 - Schutzimpfung 297 f
 - Durchführung 300
 - Entwicklung 297
 - Impfstoff 298
 - Indikation 299
 - passive Immunisierung 300
 - Schutzwirkung 299
 - Totvakzine 298
 - Vertraglichkeit 300
 - Zusammenfassung 301
- Flockungstest 18 45
- Fluimpfstoff 8
- Formalininaktivierung Viren 223 263 271 287
- Fraktionierte Seruminjektion 33 317
- Francisbericht 232
- FT = Formoltoxoid 26
- Funktionsprüfung Spritzen 117 345
- Gammaglobulin 7 11 59 90 251 253 f 260 290 292
 - Antikörpergehalt 249
 - Aufbewahrungsdauer 279
 - Ausscheidungszeit 251 280 292
 - Dosierung 253 249 284 289 292
 - Halbwertszeit 251
 - Hepatitisprophylaxe 290
 - Hepatitisübertragung durch 281 293
 - Kosten 253
 - Masernprophylaxe 2 9
 - Mumpfsprophylaxe 289
 - Poliomyelitisprophylaxe 251
 - Rotelaprophylaxe 284
 - spezifisches 279 284
 - Vertraglichkeit 280
 - Windpockenprophylaxe 286
 - Wirkungsdauer 280 292
- Gefriertrocknung 115 179
- Gelbfieber Anzeigepflicht 13
 - Immunität 304
 - Impfstoff 2 304
 - Schutzimpfung 302 f
 - Gültigkeitsdauer 303
 - Impfberechtigte Institute 304
 - Impfplan 305
 - Vertraglichkeit 303
 - Verbreitung 303 305
- Generalisierte Vakzine 189
- Gereinigtes Serum 3 33 317
- Gesetzgebung und Impfung 319
- Gesundheitsvorschriften internationale 302
- Gewebe kulturen 178
- Gewebezucht 226
- Gewebsimmunität 24
- Gripeschutzimpfung 262
 - Durchführung 266
 - Ergebnisse 266
 - Gegenindikation 270
 - Impfstoff 264 f
 - Indikation 270
 - Nebenwirkungen und Komplikationen 269
 - passive Immunisierung 270
 - polyvalente Vakzine 265
 - Schrifttum 274
 - Tierexperimente 262
 - Zusammenfassung 273
- Grippe virus 262
- Grundgesetz u Impfung 319
- Grundimmunisierung 23 45
- Grundrecht auf körperliche Unversehrtheit 30
- Habeltest 207
- Hamagglutination Hemmtest 283
- Hamolyse 9
- Hapten 6
- Hautdesinfektion 5 1, 1
- Heißluftsterilisation 315 346
- Hendersontest 299
- Hepatitis Absonderung 290
 - ankiterische 292

- Lokalreaktion 123
- Lymphknoteneinschnelzung nach 124
- Militärdienstpflichtige 107
- Nachuntersuchung 128
- negativ = Urteile 134
- Neugeborene 118 136
- Organisation 136
- Organschaden 125
- Praallergische Phase nach 118
- in praallergischer Phase 137
- Schaden nach 123 f
- Schrifttum 139
- Schülerexperiment 131
- bei Schülkindern 118 136
- Soldatenstatistik 133
- Tierversuche 112
- Tuberkulempfindlichkeit nach 127 149
- Tuberkulinprüfung vor 118 f
- bei bekannter Tuberkuloseexposition 118 136
- in Tuberkulo erlitten 118
- bei Tuberkuloseinfizierten 137
- Wertbemessung 129
- Zusammenfassung 138
- Nebenwirkungen 123 f
- Text 128
- Todesfälle 126
- Tuberkulin 136
- Ulkus 124
- Zuchtungsversuche 113
- Befreiung von Pockenschutzimpfung 194 316 326
- Booster Effekt (auch Auffrischimpfung) 3 230 243
- Calmette Guérinscher Versuch 191
- Cholera 306
- Anzeigepflicht 13
- Erreger 307
- Immunität 307
- Schutzimpfung 1 305 306 f
- Durchführung 307
- Ergebnisse 308
- Impfstoff 307
- Schutzdauer 308
- Tierversuch 307
- Clostridium tetani 12 f
- Cordfaktor 5
- Dampfsterilisation 315 346
- DDT Fleckfieberbekämpfung 297 301
- Dermovakzine 179
- Desensibilisierung 35 317
- Desinfektion der Injektionsstelle 75 121 343
- Dickprobe 97
- Alterabhängigkeit 100
- bei Säuglingen 98
- bei Scharlach 99
- Diphtherie Adsorbatimpfstoff 7 19 f
- aktive Immunisierung 17 f
- Antitoxin 17 19
- Antitoxin 2 16
- Antitoxinbestimmung 25
- Anzeigepflicht 13
- Bakterien 17
- Bakteriennachweis 25
- Bazillenträger 23
- Immunitätsprüfung 22
- Impfstoff 19
- Kontrolle 21
- Wertbemessung 21
- Letalität 13 26
- Morbidität 26 28
- passive Immunisierung 32
- Schutzimpfung 16 f
- aktiv 17 f
- Allgemeinreaktion 25
- Auswahl der Impfungen 23
- Basisimmunität 23
- Durchführung 23
- Entwicklung 16
- Ergebnisse 26
- Erwachsene 25
- experimentelle Grundlagen 17
- Fieber nach 23
- Gegenindikationen 30
- Impfmethode 24
- Impfpflicht 321
- Impfstoffdosis 24
- = Impfstoffkombination 23 29 313 f
- Impftechnik 24
- Indikation 29
- Injektionsort 25
- Intervall zwischen d Injektionen 24
- Kombination mit anderen Impfungen 23 29 313 f
- Komplikationen 25
- Nachimpfung 24 29
- Nebenwirkungen 25
- Organisation 25
- passiv 32 f
- und Poliomyelitis 31
- Schaden nach 25
- Schrifttum 37
- in Schwangerschaft 32
- und Tuberkulose 30
- Wiederholung 24 29
- Zeitpunkt 23 31
- Zusammenfassung 38
- Serum 3
- Dosierung 33

- Gewinnung 33
- Prüfung 3
- Überempfindlichkeit 33 317
- Seuchenbewegungen 26
- Statistik 27
- Toxin 2, 17
- Toxin Antitoxingemisch 1
- Toxoid 7 17 19
- Disposition 4
- Dispositionsprophylaxe 12
- Dotterstichvakzine 298
- DTP Impfstoff 313
- Durchführungsverordnung zum Impfgesetz 179 181 187 33 f
- Eihautvakzine 179
- Ekzem und Impfung 190 316
- Elementarkörperchen 170
- Empfänglichkeit 5
- Enzephalomyelitis postvaccinalis (s. Impfenzephalitis) 191 f
- Expositionsprophylaxe 12
- Feingestülte 5 22, 23 247
- Fermoserum 8 30 317
- Fleckfieber Anzeigepflicht 13
 - Serum 300
- Flecktyphus 297
 - Immunität 299
 - Schutzimpfung 297 f
 - Durchführung 300
 - Entwicklung 297
 - Impfstoff 298
 - Indikation 299
 - passive Immunisierung 300
 - Schutzwirkung 299
 - Totvakzine 298
 - Vertraglichkeit 300
 - Zusammenfassung 301
- Flockungstest 18 45
- Fluidimpfstoff 82
- Formalinaktivierung Viren 220 263 271 287
- Fractionierte Seruminjektion 30 317
- Francisbericht 232
- FT = Formoltoxoid 20
- Funktionsprüfung Spritzen 117 340
- Gammaglobulin 7 11 59 90 251 253 f 280 290 292
 - Antikörpergehalt 279
 - Aufbewahrungsdauer 279
 - Ausscheidungszeit 251 280 292
 - Dosierung 203 279 284 289 292
 - Halbwertszeit 251
 - Hepatitisprophylaxe 290
 - Hepatitisübertragung durch 281 293
 - Kosten 253
 - Masernprophylaxe 279
 - Mumpfprophylaxe 289
 - Polioimmunoprophylaxe 201
 - Rotelnprophylaxe 284
 - spezifisches 279 284
 - Vertraglichkeit 280
 - Windpockenprophylaxe 286
 - Wirkungsdauer 280 292
- Gefüßverengung 115 179
- Gelbfieber Anzeigepflicht 13
 - Immunität 304
 - Impfstoff 2, 304
 - Schutzimpfung 202 f
 - Gültigkeitsdauer 205
 - Impfberechtigte Institute 304
 - Impfplan 300
 - Vertraglichkeit 300
 - Verbreitung 203 200
- Generalisierte Vakzine 169
- Gereinigtes Serum 3 30 317
- Gesetzgebung und Impfung 319
- Gesundheitsvorschriften, internationale 302
- Gewebeulturen 178
- Gewebezucht 2, 6
- Gewebeimmunität 224
- Gripeschutzimpfung 262
 - Durchführung 266
 - Ergebnisse 266
 - Gegenindikation 270
 - Impfstoff 264 f
 - Indikation 270
 - Nebenwirkungen und Komplikationen 269
 - passive Immunisierung 270
 - polyvalente Vakzine 260
 - Schrifttum 274
 - Tierexperimente 262
 - Zusammenfassung 273
- Grippevirus 262
- Grundgesetz u. Impfung 319
- Grundimmunisierung 23 40
- Grundrecht auf körperliche Unversehrtheit 320
- Häbilität 207
- Hamagglutination Hemmtest 288
- Hämolyse 9
- Hapten 6
- Hautdesinfektion 75 121
- Heißluftsterilisation 315 346
- Hendersontest 299
- Hepatitis Absonderung 290
 - anikterische 292

- Familieninfektion 290
- Hauttest 290
- Meldepflicht 290
- Prophylaxe 290 f
- — aktive Schutzimpfung 290
- Familienprophylaxe 291
- — Gammaglobulindosis 291 292
- — in Gemeinschaften 291 292
- — Indikation 292
- — negative Urteile 293
- — passive Immunisierung 290
- — Schrifttum 296
- — in der Schwangerschaft 292
- — Zusammenfassung 293
- in der Schwangerschaft 290
- Virusinaktivierung 290
- II pertussis 67 f
- Antigeneinteilung 71
- Nährboden 67
- Phase I Stämme 70 f
- Pleomorphismus 67
- Standardstamm 73
- Homoseran 279
- Hughescher Absetzfehler 315
- Idiosynkrasie 33 317
- Immunglobulin s Gammaglobulin
- Immunisierung aktiv 2 3 6 f 17 41 65 96
 - 109 143 170 205 219 262 270 277 283
 - 285 287 290 297 302 311
- passiv 2 3 11 32 57 90 104 167 210
 - 251 270 278 284 286 289 290 300 317
- Unterschiede 3 f
- Immunität 4 f ■ 9 304
 - antinfektiöse 39 301
 - erworbene 4 6 f
 - natürliche 4
- Immunsera gehandelte 11
- Impfanstalt 179
- Impfantigen 6
- Impfarzt Aufgaben 181 331 343
 - Aufsicht 333
 - BCG Impfung 137
 - Privatarzt als 333
 - Strafvorschriften 333
- Impfbescheinigung 3 48 137 187 318
- Impfenzephalitis Pocken 191 f 316
 - Altersdisposition und Häufigkeit 192
 - Dauer 193
 - Differentialdiagnose 193
 - Inkubationszeit 193
 - Neurodisposition 192
 - Pathogenese 191
 - Prognose 193
 - nach Wiederimpfung 193
- Impffähigkeit 316 f 326
- Impfgeschwür 124 188
- Impfgesetz 179 f 343 f
- Impflisten 343
- Impfmesser (Lanzette) 181 315 346
- Impfmethode 2 116 181
 - nicht allgemein erlaubte 182
- Impfnachschau Pocken 187 f
- BCG 128
- Impfpaß internationaler 194 305
- Impfpflicht 319 324 f
- Impfplan 314
 - für Auslandsreisen 305 309
- Impfpoliomyelitis 244
- Impfprophylaxe und Bekämpfung der Infektionskrankheiten 12
- Impfschaden und Staat 334 f
 - Verhütung 314 f
- Impfschein 187
- Impfstoffe s bei entspr Impfung
- Impfstoff und Impfgesetz 179
 - Kombination 310 313
 - Kontrolle 19
 - Registrierung in Apotheken 179
 - Verunreinigung 315
- Impftechnik s Impfmethode
- Impfung und Verfassung 319
- Impfzentrale BCG 107
- Impfzwang 321
- Inaktivierung von Viren 207 224 265
- Inapparente Infektion 2 5
- Infektion der Impfstelle 124 190
 - durch Injektion 314
 - latente 5 129
- Infektionsimmunität 10
- Infektionskrankheiten Bekämpfung 12
 - Sterblichkeit 13 14
- Infektiosität 5
- Injection de rappel 24
- Injektionsfehler 314 f
- Inkubationsimpfung 156 300
- Inokulation der Pocken 172
- Inokulationshepatitis 280 315
- Interferenz 10
- Internationale Gesundheitsvorschriften 302
- Internationaler Impfpaß 194 305
- Intrakutane Serumvorprobe 34 317
 - Injektion 116 f
- Kanulen Länge 315
 - Sterilisation 315 345
- Keuchhusten Antikörper und Immunität 87
 - Antikörpertiter bei Säuglingen 81
 - Anzeigepflicht 13
 - Fluidvakzine 73 f
 - Hyperimmunserum 82 90
 - Immunitätstest 83

— Impfstoff 73 f
 — — Mäuseschutztest 74
 — — Prüfung 73
 — — Standardstamm 73
 — — Wert Keimzahl 74
 — Letalität, Morbidität 13 79 ■
 — Schutzimpfung 63 f
 — — u. Allergie 59
 — — Allgemeinreaktionen 78
 — — Aluminiumzyten 78
 — — Altersindikation 81 88
 — — Antikörpertiter nach 86
 — — Auffrischung 75 84
 — — mit Diphtherieschutzimpfung 84 313
 — — Durchführung 75 f
 — — Ergebnisse 78 f 83
 — — bei Erkrankung 83
 — — experimentelle Grundlagen 67 f 72 80
 — — field trial 80
 — — Gegenindikation 87 88 f
 — — geschichtliche Entwicklung 63
 — — Grundimmunität 75
 — — Hirschnasen nach 78 89
 — — Husten nach 78
 — — Impfmunität 80
 — — Impfstoff 73 f
 — — und napparente Infektion 80
 — — Indikation 87
 — — Komplikationen 78
 — — Lokalreaktionen 78
 — — Ort der Impfung 75
 — — und Poliomyelitis 90
 — — passiv 90
 — — Schrifttum 93
 — — in Schwangerschaft 82
 — — Therapeutische Vakzination 85
 — — und Tuberkulose 90
 — — Zeiteffekte 75
 — — Zusammenfassung 91
 — — Statistik 88
 Kinderlähmung s. Poliomyelitis
 Kochsches Phenomenon 121 137
 Kolmer-Akzine 235
 kombinierte Schutzimpfung 311 f
 Komplementbindungsreaktion 8
 Konkurrenz-Antigene 10 311
 Kontagionsindex Viruskrankheiten 31 283
 387 290

Laborinfektion 354 30
 Lanzettensterilisator 315 346
 Latente Infektion 11 139
 Lebensmittelvergiftung Anzeigepflicht 13
 Lf-Wert 18 43
 Lubecker Unglück 136
 Lungensimpfstoff 299

Lymphozytentheorie 7
 Lyophilisation 115 179
 Lysine 5 9
 Lysiss Tollwut
 Mäuseschutztest 74 151
 Malaria Anzeigepflicht 13
 Maragano-Impfstoff 111
 Masern Antikörper 278
 — Kontagionsindex 31
 — Prophylaxe 217
 — — aktive Immunisierung 277
 — — durch Bluttransfusionen 279
 — — mit Erwachsenenserum 279
 — — mit Gammaglobulin 279
 — — Gegenindikation 282
 — — Indikation 31
 — — passive Immunisierung 278 f
 — — in Schwangerschaft 282
 — — Zusammenfassung 282
 — — Rekonvaleszentenserum 278
 — — Herstellung Dosierung 278
 — — Viruszüchtung 217
 Mehrfachschutzimpfung 7 311 f
 — Gegenindikation 313
 — Impfplan 314
 Melkernoten 174
 Milzbrand Anzeigepflicht 13
 Morbilli s. Masern
 Multipunkt 2 117 123 182
 Mumps aktive Schutzimpfung 287
 — Antikörper 287
 — Kontagiosität 287
 — Orchitis prophylaxe 289
 — passive Immunisierung 289
 — Prophylaxe 37 f
 — spezifisches Gammaglobulin 289
 — Rekonvaleszentenserum 289
 — Zusammenfassung 289
 — Schutzimpfung 287 f
 — Antikörper nach 288
 — Impfstoff 288
 — — Schutzdauer 288
 — — Tierversuche 287
 — — Vertraglichkeit 288

NAFT 20
 Nebenpocken 174
 Negative Phase 9 31 155

Opsonine 31 155

Paraffinum 269
 Paratyphus Anzeigepflicht 13
 Paratyphusschutzimpfung 143 f
 Park Williams Stamm 19

- Partialantigen 110 145
- Passive Immunisierung gegen Diphtherie 32
 - Flecktyphus 300
 - Grippe 270
 - Hepatitis 290
 - Keuchhusten 90
 - Masern 278
 - Mumps 289
 - Poliomyelitis 251
 - Roteln 284
 - Scharlach 104
 - Tetanus 57
 - Tollwut 210
 - Typhus Paratyphus 167
 - Windpocken 286
- Pathogenität 5
- Paulscher Versuch 176
- Pertussis s. Keuchhusten
- Pest Anzeigepflicht 13
 - Schutzimpfung 308 f
 - Vorkommen 308
- Petragnani Impfstoff 110
- Pflege des Impflings 187
- Pflichtimpfungen 320 f
- Phagozytose 5
- Plasma pools 293
- Plasmazellentheorie 7
- Placeboversuch = Blindversuch 230
- Pocken Absonderung 173
 - Anzeigepflicht 13
 - Bedrohung heute 197
 - Eruptionsstadium 173
 - Geschichte 170
 - Immunität 176 199
 - Impfschaden 334 f
 - Amtshaftung 335
 - Aufopferungsanspruch 336
 - Drittschaden 337
 - gesetzliche Regelung 340
 - Gesetz Nordrhein Westfalen 338
 - kausalzusammenhang 337
 - Rechtssprechung 336
 - Rechtsweg 339
 - selbstverursacht 335
 - und Sozialversicherung 338
 - Streikwert 340
 - Verhütung 181 316
 - Verjährung 339
 - Vertriebener 339
- Impfstoff 177 f
 - animale und humanisierte Vakzine 177
 - in Apotheken 179 334
 - Aufbewahrung 179
 - Gewebekulturimpfstoff 180
 - Glyzerinzusatz 178
 - Herstellung Handel 179
 - Hodenvakzine 177
 - Kalberimpfstoff 180
 - Lapine 177
 - lyophilisierte Vakzine 178
 - Neurovakzine 178
 - Prüfung 180
 - Retrovakzine 177 180
 - Variation 181
 - Klimk 173 f
 - Pharyngitis 173
 - Schutzimpfung 170 f
 - Allgemeinreaktion 184
 - Area 183
 - Area bullosa 189
 - Area migrans 188
 - Aufforderung 328
 - Aula 183
 - Auslandsreisen 196 305 309
 - Ausnahmen von Impfpflicht 194 316 326 f
 - Blutbildveränderung 185
 - Durchführung 181 f
 - Enzephalomyelitis postvaccinalis 191 f 316
 - Einzelimpfungen 185
 - Ekzema translutum 190
 - Ekzema vaccinatum 190
 - Erfolgsbeurteilung 187
 - Ergebnisse 196 f
 - Erstimpfung 183 f
 - Erysipel 190
 - Ery und Exantheme nach 189
 - Flonionsfieber 185
 - Fruhreaktion 186
 - Gegenindikationen 194 316
 - generalisierte Vakzine 189
 - geschichtliche Entwicklung 174
 - Gewissensklausel 197
 - Immunität 175
 - Impfalter günstigstes 186 202
 - Impfarzt 181 195 330 343
 - Impfenzephalitis 191 f 316
 - Impffähigkeit 194 316 326
 - Impffieber 184
 - Impfgeschwür 184
 - Impfmethode 181
 - nicht erlaubte 182
 - Impfnachsicht 187 f
 - Impfpflicht 193 320 323 f
 - Impfschutz der Bevölkerung 199
 - Impfstelle 181 188
 - Impfstoff 177 f 334
 - und andere Impfungen 196 305 314
 - Impfwille 199
 - Indikation 193 f
 - Initialfieber 183

- Inokulation, feber 184
- Jennersches Bläschen 183
- Keloidbildung 159
- Komplikationen 183
- Lanzettsterilisation 315 346
- Lokalreaktion 163
- Makula 183
- Milzschwellung 185
- Nachholung 379
- Narbe 184
- Nebenpocken 183
- Nichtangehen 188 343
- Papelbildung 163
- Pflege des Impflings 187
- Privatimpfung 190
- Quaddel nach 163
- Rechtsmittel 328
- Rechtsvorschriften 303
- Reichsimpfgesetz 179 196 323 343
- Rezidivpocken 188
- Richtlinien 181 187 194 303
- Rückstellung 194 316 306
- Schnittimpfung 181
- Schrifttum 03
- Schulleiter (Pflichten) 327
- Sekundäre Vakzine 189
- Strafvorschriften zur Impfpflicht 329
- subkutane Impfung 182
- Technik 181
- traumatische Reaktion 163
- Vakzine 174 177
- Vakzine generalisierte 189
- Verfassungsmäßigkeit 320
- Vesicula 183
- Virämie nach 180 191
- Wiederimpfung 186 343
- Zeitpunkt 188 190 316 343
- ZNS Beteiligung 186
- Zusammenfassung 01
- Zwangsmittel 329
- Stadium pustulosum 173
- Sterblichkeit 170
- bei Tieren 174
- Virus Generalisation 177 185 191
- Große 175
- Nachweis 176
- Tierpathogenität 176
- Virulenz 176
- Züchtung in Gewebekultur 178
- Vorkommen 198 200
- Polomyelitis Altersstatistik 07
- Antikörper 247
- Anzeigepflicht 11
- Epidemiologie 247
- Immunität 24
- Kreuzimmunität 46
- Labornfektbehandlung 204
- Morbidität 238 248 249
- paralytische Erkrankungen 236
- Provokation durch Impfung 31 317
- Schutzimpfung 19 f
- Affenversuche 200
- Altersindikation 245
- Antikörper nach 243 247
- von Antikörperträgern 246
- Booster Effekt 230 243
- mit Brodievakzine 206
- Dauer des Schutzes 241
- in Deutschland 48
- Durchführung 229 f
- Ergebnisse 230 f
- Erkrankungen nach 232
- Field Trial 230
- Gegenindikationen 247
- Grenzen der passiven Immunisierung 254
- Gutachten 249
- Impfstoff 219 f
- — Haltbarkeit 229
- — inaktivierte Vakzine 224 f
- — Lebendvakzine 219 f
- — Prüfung 20 f 249
- Impftechnik 229
- Impfunglück 239 f
- Indikation 240 204
- Inkubationszeit 247
- Kolmervakzine 225
- Komplikationen 244
- Kreuzimmunität 46
- orale Impfung 223
- passive Immunisierung 200 f
- Salkvakzine 26
- Schrifttum 25
- Simultanimpfung 251
- Zusammenfassung 204
- stille Ferung 47
- Virus 20
- Ausscheidung 221
- Inaktivierung 224
- Züchtung 26
- Präzipitation 8 18
- Properdin 5 9
- Protamine toxioid 00
- PTAD = Purified toxioid 00
- Pyrexiasstandard 74
- Quaddelreaktion (Scurm) 317
- Quarantäne 305
- Recall injection 24
- Reichsgesetz zur Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten 13

- Resistenz 4 f
 Resistenzschaden 6
 Richtlinien DZK = Bek. d. Tuberkulose 118
 120 137
 — für Injektionsimpfungen 315 344
 — für Pockenschutzimpfung 181 187 191
 323
Rickettsia mooseri 298
 — *proteksi* 298
Rohtoan (toxoïd) 19
 Roteln Fehlbildungen durch 283
 — Kontagionsindex 283
 — Prophylaxe 282 f
 — — aktive Immunisierung 283
 — — passive Immunisierung 284
 — — in Schwangerschaft 283 285
 — — Zusammenfassung 285
 Rubiolen s. Roteln

 Salkvakzine 226 f
 — Herstellung und Prüfung 227
Salmonella typhi 145
 — Antigene 146
 — Bakterienabtötung 148
Salvols Impfstoff 110
 Scharlach Anzeigepflicht 13
 — Antitoxinbestimmung 99
 — Dicktest 99
 — Immunisierung aktiv 96
 — Immunisierung passiv 104
 — Immunitätsprüfung 99
 — Schutzimpfung 96 f
 — — Allgemeinreaktion 100
 — — Dauer des Schutzes 103
 — — Durchführung 100
 — — Ergebnis e 101
 — — Erkrankungen Geimpfter 103
 — — Gegenindikationen 104
 — — Impfstoffe 98
 — — Impfstoffkombination 102 313
 — — Indikation 104
 — — Nebenwirkungen 100
 — — Schrifttum 105
 — — Wert 104
 — — Zusammenfassung 104
 — Serumprophylaxe 3 104
 — Streptokokken (Toxin) 96
 Schockprobe 22 24
 Schlangenserum 3
 Schnittimpfung I 118 181
 Schulleiter Pockenimpfpflicht 327
 Schuleuchenerlaß 316
 Schultz-Charlton-Phänomen 97
 Schutzeinheiten 21 45 312
 Schutzimpfungen Ausland 137 302 f
 Schutzimpfung Begriff und Prinzip 2
 — Gegenindikationen 30 57 88 104 137
 156 184 213 247 270 282 313 316
 — und Immunität 1 f
 — als Staatsaufgabe 319
 — Verfassungsmaßige Zulässigkeit 321
 Seitenkettentheorie 12
 Serum Anaphylaxie 33 317
 — Arten (Handel) 3
 — Bescheinigung 3 318
 — Desensibilisierung 35 317
 — fraktionierte Injektion 35
 — gereinigtes 35 317
 — Hepatitis 260 292
 — Idiosynkrasie 33 317
 — Konserve 279
 — Krankheit Schock 33 317
 — Überempfindlichkeit 33 f 59 317
 — Behandlung 35 317
 — — Verhütungsmaßnahmen (Vorprobe) 34
 317
 Simultanimpfung 12 59 251 305
 — Tetanus 60
 — Tollwut 210
 Skandifikation 2 118
 Spritzen Aufbewahrung 315 346
 — Funktionsprüfung 117 345
 — Sterilisation 315 345 f
 — Verunreinigung 315
 Staat und Impfung 319 f
 Standardisierung von Impfstoffen 21 45 73
 178 208 229
 Sterilisation s. Spritzensterilisation
 Stichelung 2 123 182
 Stilk Feiung 5 23 223 247
 Straßenvirus 205
 Superinfektionsschutz 10
 Suprarenin (Serumschock) 35 317

 TAB Impfstoff 147
 TAF = Toxoïd Antitoxin Flocken 20
 TA = Impfstoff (v. Behring) 16
 Tapioka 6 43 44
 Tauruman 109
 Tetanolyse 42
 Tetanospasmus 42
 Tetanus aktive Immunisierung 40 f
 — Antitoxin 43 53
 — Antitoxin bei Tieren 43
 — Erkrankung trotz Serumprophylaxe 47
 — Geschlechtsdifferenzen 55
 — Häufigkeit 53
 — Immunität 43 f
 — Immunserum Immunglobulin 59
 — Impfstoff verschiedener Länder 48
 — Keimisolierung 42
 — Letalität und Morbidität 49 f

- passive Immunisierung 57 f
- Prophylaxe bei Verletzung 59 f
- von Geimpften 59
- von Nichtimmunisierten 60
- von Teilimmunisierten 61
- Resistenz 43
- Schutzimpfung 41 f
- Antitoxinspiegel 50
- Auffrischdosis 48 50
- Durchführung 43
- Ergebnisse 49 f
- experimentelle Grundlagen 43 f
- Gegenindikationen 57
- Geschichtliche Entwicklung 41
- Grundimmunisierung 52
- Impfbescheinigung 48
- Impfstoff 44 f 46
- und Impfstoffkombinationen 42 49 513
- Indikation 53 f
- im Kriege 49
- Nebenwirkungen 48
- Neugeborenenimpfung 52
- passive Immunisierung 54 f
- Schrifttum 63
- Schutzdauer 51
- in Schwangerschaft 56
- bei Soldaten 41 49
- bei Verletzten 59
- Versager 57
- Weckdosis 52
- Zusammenfassung 61
- Simultanimpfung 60
- Toxoid Antitoxin Abschwächung 60
- Tetanus Toxoid Antitoxin Abschwächung 60
- Tetravakzine 305 307 313
- Tierlymphe 177 179
- Tollwut Anzeigepflicht 13
- Behandlung (Anleitung) 214
- Pathogenese 59
- Schutzimpfung 50 f
- aktive Immunisierung 50
- Antikörper nach 58 510
- Durchführung 210
- Ergebnisse 215
- Gegenindikation 213
- Grundlagen 205 208
- Hemptimpfstoff 211
- Impfstoffherstellung 206
- Impfstoffprüfung 207
- Indikation 213
- Kombination mit Serumbehandlung 210
- Komplikationen 211
- Richtlinien 214
- Schaden am ZNS 212
- Schrifttum 217
- Semple Impfstoff 211
- und Tetanusprophylaxe 213
- Vertraglichkeit 211
- Wiederholung 211
- Zusammenfassung 216
- Serum Dosierung 210
- Herstellung 207
- Prüfung 208
- Virus 50 f
- Wundbehandlung 210
- Toxinneutralisation 7
- Toxoid 6 17 44 311
- Trichinose Anzeigepflicht 13
- Tuberkelbakterien Allergie (Test) 1-8
- Abtötung 110
- Tuberkulin Allergie (Statistik) 108 110 127
- Arten L0
- Diagnostik 118 f
- nach BCG-Impfung 127 f
- Einverständniserklärung 120
- Verlust nach BCG-Impfung 106
- Probe komplikationen nach 120
- Perkutanprobe nach Moro 119
- Plasterprobe nach Moro 119
- nach Mendel Mantoux 119
- Spritze L0
- Prüfung 117 345
- Reinigung 346
- Tuberkulose Anzeigepflicht 13
- Durchseuchung 103
- Immunität 10
- IHN Prophylaxe 109 118
- Schutzimpfung s. auch BCG Impfung 107 f
- Grundlagen 109
- mit abgetöteten Tuberkelbakterien 110
- mit lebenden Tuberkelbakterien 111
- Impfpflicht 137 322
- Impftechnik 116
- Orale Impfung 116
- Problematik 107
- Prüfung der Notwendigkeit 109
- mit Teilantigenen 110
- Vole Impfung 111
- Statistik 107 f
- Superinfektionsschutz 10
- Tularämie Anzeigepflicht 13
- Typhus Anzeigepflicht 13
- Erreger 145
- Geschlechtsverteilung 161
- Impfschutz 162
- Impfstoff 145
- Haltbarkeit 149
- Herstellung Keimgehalt 147
- Infektionsverbreitung 143

- Resistenz 4 f
 Resistenzschaden 6
 Richtlinien DZK z. Bek. d. Tuberkulose 118
 120 137
 — für Injektionsimpfungen 315 344
 — für Pockenschutzimpfung 181 187 194
 323
Rickettsia mooseri 298
 — *provarazeki* 298
 Rototoxin (toxoïd) 19
 Roteln Fehlbildungen durch 283
 — Kontagionsindex 283
 — Prophylaxe 282 f
 — — aktive Immunisierung 283
 — — passive Immunisierung 284
 — — in Schwangerschaft 283 285
 — — Zusammenfassung 285
 Rubeolen s. Roteln
Salkvaxzine 226 f
 — Herstellung und Prüfung 227
Salmonella typhi 145
 — Antigene 146
 — Bakterienabtötung 148
Salvaci Impfstoff 110
 Scharlach Anzeigepflicht 13
 — Antitoxinbestimmung 99
 — Dicktest 99
 — Immunisierung aktiv 96
 — Immunisierung passiv 104
 — Immunitätsprüfung 99
 — Schutzimpfung 96 f
 — — Allgemeinreaktion 100
 — — Dauer des Schutzes 103
 — — Durchführung 100
 — — Ergebnisse 101
 — — Erkrankungen Geimpfter 103
 — — Gegenindikationen 104
 — — Impfstoffe 98
 — — Impfstoffkombination 102 313
 — — Indikation 104
 — — Nebenwirkungen 100
 — — Schrifttum 105
 — — Wert 104
 — — Zusammenfassung 104
 — Serumprophylaxe 3 104
 — Streptokokken (Toxin) 96
 Schutzprobe 22 24
 Schlangenserum 3
 Schnittimpfung I 118 181
 Schulleiter Pockenschutzpflicht 327
 Schulseuchenerlaß 316
 Schultz-Charlton-Phänomen 97
 Schutzseinheiten 21 45 312
 Schutzimpfungen Ausland 137 302 f
 Schutzimpfung Begriff und Prinzip 2
 — Gegenindikationen 30 57 88 104 137
 156 194 213 247 270 282 313 316
 — und Immunität I f
 — als Staatsaufgabe 319
 — Verfassungsmaßige Zulässigkeit 321
 Seitenkettentheorie 12
 Serum Anaphylaxie 33 317
 — Arten (Handel) 3
 — Bescheinigung 3 318
 — Desensibilisierung 35 317
 — fraktionierte Injektion 35
 — gereinigtes 35 317
 — Hepatitis 280 292
 — Idiosynkrasie 33 317
 — Konservierung 279
 — Krankheit Schock 33 317
 — Überempfindlichkeit 33 f 59 317
 — Behandlung 35 317
 — — Verhütungsmaßnahmen (Vorprobe) 34
 317
 Simultanimpfung 12 59 251 305
 — Tetanus 60
 — Tollwut 210
 Skarifikation 2 118
 Spritzen Aufbewahrung 315 346
 — Funktionsprüfung 117 345
 — Sterilisation 315 345 f
 — Verunreinigung 315
 Staat und Impfung 319 f
 Standardisierung von Impfstoffen 21 45 73
 178 208 229
 Sterilisation s. Spritzensterilisation
 Stichelung 2 123 182
 Stille Feiung 5 22 223 247
 Straßenvirus 205
 Supereinfektionsschutz 10
 Suprarenin (Serumschock) 35 317

 TAB Impfstoff 147
 TAF = Toxoïd Antitoxin Flocken 20
 TA Impfstoff (s. Behring) 16
 Tapioka 6 43 44
 Tauruman 109
 Tetanolyse 42
 Tetanospasmin 42
 Tetanus aktive Immunisierung 40 f
 — Antitoxin 45 53
 — Antitoxin bei Tieren 43
 — Erkrankung trotz Serumprophylaxe 57
 — Geschlechtsdifferenzen 55
 — Häufigkeit 53
 — Immunität 43 f
 — Immunserum Immunglobulin 59
 — Impfstoff verschiedener Länder 46
 — Keimisolierung 42
 — Letalität und Morbidität 49 f

- Letalität bei Geimpften 164
 - Morbidität bei Geimpften 161
 - Nachkriegsepidemien 162
 - Paratyphusschutzimpfung 1 143 f
 - vor Auslandsreisen 144 305
 - bei beruflicher Exposition 166
 - Beurteilung 164
 - Dauer des Impfschutzes 152 168
 - Durchführung 152
 - bei Epidemie 156 f
 - Ergebnisse 160
 - Gegenindikation 156
 - Impfreaktionen 153 f
 - Impfschutzoptimum 166
 - Impfstoff 145
 - Impfstoffkombination 153 305 311
 - Impfstoffprüfung 150
 - Impfwang 163 322
 - Indikation 155 f
 - Inkubationsimpfung 156
 - im Kriege 157 161
 - passiv 167
 - Provokationswirkung 157
 - Richtlinien für Epidemiezeiten 159
 - Schaden 155
 - Schrifttum 168
 - Schutzdauer 152
 - Widalreaktion nach 155
 - Wiederholungsimpfung 152
 - Zusammenfassung 168
 - Seuchenstatistik 144
- Vaccina generalisata** 169
- inoculata 189
 - secundaria 189
 - serpiginosa 188
 - translata 189
- Vaccinação concorrente** 116
- Vaccino diffondente** 110
- Vakzination** (s. Pockenschutzimpfung) 1 174
- Vakzine** 2 174
- generalisierte 189
 - sekundäre 189
 - Virus 175 f
- Variola confluens discreta inoculata** 174
- fulminans 173
 - vera s. Pocken
- Variola vera** s. Pocken
- Variolation** 1
- Varizellen** s. Windpocken
- Verhütung von Impfschaden** 314 f
- Verordnung zur Bekämpfung übertragbarer Krankheiten** 13
- Virulenz** 5
- Virusinaktivierung** 207 224 265
- Virus fixe** 112 304
- Vitaltuberkulin** 109
- Vole Impfung** 111
- Weilsche Krankheit** Anzeigepflicht 13
- Windpockenprophylaxe** 285
- aktive Immunisierung 285
 - passive Immunisierung 286
 - Varicellae inoculatae 285
 - Varzellation 285
 - Zusammenfassung 287
- Wundstarrkrampf** s. Tetanus
- Yellow fever** 302
- Zellulartheorie** 5
- Zymosan** 6

